

*На правах рукописи*

**Алексеев Владимир Вячеславович**

**РАЗВИТИЕ РЕАКЦИИ ГУМОРАЛЬНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ  
ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА НА ОСТРУЮ СОМАТИЧЕСКУЮ  
БОЛЬ В ОНТОГЕНЕЗЕ У КРЫС**

1.5.5. Физиология человека и животных

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук

Краснодар – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные консультанты:** доктор медицинских наук, профессор  
**Каде Азамат Халидович;**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Быков Илья Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

**Сашенков Сергей Львович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии имени академика Ю.М. Захарова, заведующий кафедрой;

**Бобынцев Игорь Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патофизиологии, заведующий кафедрой;

**Михайличенко Вячеслав Юрьевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», кафедра общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии имени С.И. Георгиевского, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина».

Защита состоится 28 сентября 2021 года в 10.00 ч. на заседании диссертационного совета 21.2.014.01 на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4, тел. (861) 262-50-18).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.ksma.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета 21.2.014.01  
доктор медицинских наук,  
профессор



Гуменюк Сергей Евгеньевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Изучение боли приняло характер социального заказа. В обозримом прошлом в развитых странах создавались институты и лаборатории боли. В самостоятельную отрасль выделилась «медицина боли» (Данилов А.Б., Данилов Ал. Б., 2016; Балязин В. А., 2018).

Колоссальный вклад в изучение боли внесли Чарльз Скотт Шеррингтон, Рональд Мельзак, Патрик Уолл и наши отечественные ученые Г.Н. Крыжановский, Г.Н. Кассиль, Н.Н. Яхно, А.М. Вейн, М.Л. Кукушкин, А.В. Вальдман. Яркий ум этих ученых обогатил науку знаниями о причинах боли, ее морфологии и биохимии.

К настоящему времени исследованы возможные механизмы острой локализованной и нелокализованной боли, структуры и функции антиноцицептивной системы (Dinakar P., Stillman A.M., 2016; Yamamotoová A., 2019; Kamber N., 2020). Важнейшая роль в механизмах формирования боли принадлежит симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системам. Стали понятны важнейшие гуморальные и клинические проявления боли (Hüllemann P. et al., 2018).

Система иммунитета также вовлекается в долорогенный процесс и этому посвящены труды видных ученых (Крыжановский Г.Н. и др., 2003; Громова М.А. и др., 2014; Прищепа А.В., Данилов А.Б., 2017; Овсянников В.Г., 1990 - 2020).

Опубликованные работы в основном посвящены супрессивному влиянию хронической боли на активность иммунной защиты (Карпова М.И. и др., 2014; Мягкова М.А. и др., 2019). Это касается, прежде всего, хронической боли.

Влиянию острой кратковременной соматической боли на иммунитет и, особенно на факторы врожденного иммунитета уделено мало внимания.

Работы, касающиеся возрастных особенностей боли, в основном носят клинический характер и направлены на ее оценку и купирование (Childress M.A., Stuek S.J., 2020; Khammissa R.A.G. et al., 2020; Грачёв В.И. и др., 2021).

Единого комплексного исследования, посвященного онтогенетическим аспектам изменения активности факторов врожденного иммунитета при боли, острой кратковременной соматической боли в онтогенезе, в доступной литературе мы не обнаружили.

Учитывая, что при боли активируется гипоталамо-гипофизарно-кортикальная система можно с уверенностью полагать, что и система иммунитета, включая гуморальные и клеточные неспецифические защитные реакции, может вовлекаться в аллогенный процесс.

Поэтому представляется обоснованным изучение механизмов возможного вовлечения факторов врожденного иммунитета в аллогенный процесс. При этом особое внимание необходимо уделить особенностям их формирования в разные возрастные периоды. Развивая это научное направление в изучении боли, мы надеемся получить новые фундаментальные данные относительно особенностей реагирования врожденных неспецифических гуморальных и клеточных факторов при острой соматической боли в онтогенезе.

Таким образом, изучение особенностей превентивной активации факторов врожденного иммунитета в онтогенезе в ответ на острую кратковременную соматическую боль – это новое научное направление, создающее теоретические основы для понимания особенностей их вовлечения в аллогенный процесс у особей разного возраста.

**Степень разработанности темы.** На сегодняшний день боли посвящено бесчисленное число научных исследований. Достаточно хорошо изучены виды боли, ее этиология, биохимия, материальный субстрат. Исследования в основном посвящены изучению, прежде всего в связи с вопросами обезболивания. Не остаются без внимания и влияние боли на целостный организм и его системы. Этому посвящены фундаментальные труды Чарльза Скотта Шеррингтона, Рональда Мельзака, Патрика Уолла, наших не менее ярких ученых Г.Н. Крыжановского, Г.Н. Кассиля, Н.Н. Яхно, А.М. Вейна, М.Л. Кукушкина, А.В. Вальдмана, В.Г. Овсянникова. Среди мишеней долорогенного влияния на органы и системы относительно скромное место занимает система иммунологического надзора. Публикации в основном касаются реакций адаптивного иммунитета в болевом процессе и практически отсутствуют систематизированные исследования вовлечения врожденного иммунитета при боли. Большинство работ свидетельствует о снижении иммунологической реактивности под влиянием хронического болевого синдрома (Левашова А.И., 2014; Plein L.M., Rittner H.L., 2018). Сведения о вовлечении факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли, тем более в возрастном аспекте практически отсутствуют. В доступной литературе мы не нашли результатов исследования острой соматической боли и связанных с ней изменений со стороны клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета. Это побудило провести комплексное изучение факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли и ее последствий и, таким образом, сформировать новое научное направление для изучения этого процесса.

**Цель исследования:** изучить развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе.

**Задачи исследования:**

1. Выявить онтогенетическую последовательность развития факторов врожденного иммунитета.
2. Выявить онтогенетические особенности вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли.
3. Установить характер реакции факторов врожденного иммунитета, а именно С-реактивного белка, С3 компонента комплемента, лизоцима,  $\alpha$ -дефензинов, кислородзависимых механизмов микробицидности нейтрофилов при острой соматической боли у новорожденных и старых крыс.
4. Выявить особенности реагирования факторов врожденного иммунитета - С-реактивного белка, С3 компонента комплемента, лизоцима,  $\alpha$ -дефензинов, кислородзависимых механизмов микробицидности нейтрофилов при острой соматической боли у прозревших крыс.

5. Обнаружить характер ответной реакции факторов врожденного иммунитета - С-реактивного белка, С3 компонента комплемента, лизоцима,  $\alpha$ -дефензинов, кислородзависимых механизмов микробицидности нейтрофилов при острой соматической боли у крыс месячного возраста.

6. Выявить особенности реагирования факторов врожденного иммунитета - С-реактивного белка, С3 компонента комплемента, лизоцима,  $\alpha$ -дефензинов, кислородзависимых механизмов микробицидности нейтрофилов при острой соматической боли у половозрелых крыс.

7. Установить онтогенетическую последовательность вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли.

8. Сформулировать концепцию о развитии и вовлечении факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли в онтогенезе.

**Научная новизна исследования.** В настоящем исследовании впервые:

1. Установлена взаимосвязь между гуморальными и клеточными (нейтрофилами) факторами врожденного иммунитета при формировании в онтогенезе реакции на острое болевое раздражение.

2. Предложена принципиальная схема вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли.

3. Установлено, что у животных разных возрастных групп проявление реакции факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли имеют качественные особенности, заключающиеся в изменении их места в структуре процесса. По мере взросления крыс расширяется ответ факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль.

4. Доказано превалирование реакций клеточных факторов врожденного иммунитета (нейтрофилов) над гуморальными у новорожденных и прозревших крыс при острой соматической боли. Эти реакции у данных возрастных групп носят кратковременный и быстро истощаемый характер.

5. Доказано появление максимальной реакции факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли у животных, достигших месячного возраста. У них реакция носит лабильный и, как правило, двухфазный характер.

6. Реакция факторов врожденного иммунитета у половозрелых и старых крыс имеет общую направленность при острой кратковременной соматической боли. Однако у старых животных характерно более инертное развитие и нивелирование ответных реакций в сравнении с половозрелыми особями.

7. Дано определение выявленного феномена «превентивной активации факторов врожденного иммунитета», как реакции готовности к последующему развертыванию адекватного иммунного ответа.

8. Проанализированы, с позиций нейроиммунноэндокринных взаимоотношений, полученные данные и на их основе сформулирована концепция «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» в ответ на острую кратковременную соматическую боль в онтогенезе.

9. Сформировано новое научное направление, касающееся изучения особенностей превентивной активации факторов врожденного иммунитета в онтогенезе в ответ на острую кратковременную соматическую боль.

### **Теоретическая и практическая значимость работы:**

1. Результаты исследования расширили представления об особенностях функционального состояния факторов врожденного иммунитета в возрастном аспекте у интактных животных.

2. Разработаны и обоснованы методологические основы комплексного подхода к изучению вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли.

3. Получены новые фундаментальные данные, свидетельствующие об определенных закономерностях и особенностях вовлечения врожденных, неспецифических гуморальных и клеточных реакций при острой соматической боли в онтогенезе.

4. Доказано, что активация факторов врожденного иммунитета может наступать под влиянием раздражителей неантигенной природы, в частности, острой соматической боли.

5. Выявлен феномен «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» в ответ на острую соматическую боль.

6. Анализ результатов комплексного исследования реакции факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе, сделанные обобщения и выводы позволили построить схему их активации.

7. Результаты работы могут иметь прогностическое значение в оценке перспектив участия факторов врожденного иммунитета при развитии заболеваний, связанных с экстремальным воздействием на организм в возрастном аспекте.

**Методология и методы исследования.** Организация диссертационной работы проводилась на основе лабораторных исследований и опиралась на фундаментальные научные данные. Проведенные исследования включали эксперименты на лабораторных животных (крысах), которые были сформированы в контрольные, основные группы и группы сравнения, где была смоделирована острая соматическая боль в возрастном аспекте. В соответствии с организацией научной работы была собрана информация, произведен забор материала и были произведены описание результатов научного эксперимента, в котором использовались как лабораторные, так и гистологические, и статистические методы исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Расширены представления об особенностях функционального состояния факторов врожденного иммунитета в возрастном аспекте у интактных животных.

2. Установлен факт вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой кратковременной соматической боли. Непродолжительная активация факторов врожденного иммунитета является показателем «готовности этой системы».

3. У животных разных возрастных групп вовлечение факторов врожденного иммунитета имеет особенности. Диапазон вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли расширяется по мере взросления

животных.

4. У новорожденных и прозревших животных в ответ на аллогенное раздражение отмечается активация нейтрофилов, а гуморальный ответ выражен слабо.

5. Наибольшее число изученных факторов врожденного иммунитета вовлекается при острой соматической боли у крыс, достигших месячного возраста. Реакция носит выраженный и, как правило, двухфазный характер.

6. У половозрелых животных отсутствует инертность в формировании реакций со стороны клеточного и гуморального врожденного иммунитета, которую следует расценивать как оптимальную. Для старых животных характерно инертное развитие и постепенное нивелирование реакций врожденного иммунитета.

**Степень достоверности и апробация результатов работы.** Достаточное количество поставленных опытов (N=1379) при исследовании в целом и в отдельных его сериях (не менее 8), рациональное формирование групп для их попарного сравнения определяет репрезентативность выборок и степень достоверности результатов. Достоверность гарантирована постановкой исследований, проведением контрольных опытов, не дающих основания полагать, что полученные результаты есть следствие иных воздействующих факторов, кроме аллогенного раздражения, использовании проверенных и признанных технологий морфологических, биохимических, микробиологических методик исследования, анализа полученных результатов современными методами статистического обработки.

Результаты исследования доложены на заседании координационного совета Кубанского государственного медицинского университета.

Все вышеперечисленное позволило автору получить новые сведения о роли и месте факторов врожденного иммунитета в механизмах формирования острой соматической боли и их особенностях в возрастном аспекте, обобщить полученные результаты и внедрить их в учебный процесс.

Кроме того, результаты проведенного автором исследования представлены на 63-й Итоговой научной конференции молодых ученых (Ростов-на-Дону, 2009); III Международном молодежном конгрессе (Санкт-Петербург, 2009) XVI Межгородской конференции молодых ученых (Санкт-Петербург, 2010); Материалы 5й научной сессии РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2010); 64-я итоговая научная конференция молодых ученых (Ростов-на-Дону, 2010); Материалы XVII Межгородской конференции молодых ученых Актуальные проблемы патофизиологии (Санкт-Петербург, 2011); IV Международном молодежном конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2011» (Санкт-Петербург, 2011); Международной конференции «Молодежь в науке» (Беларусь, Минск, 2013); V Международной научной конференции «Science4Health 2013. Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 2013); 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ (Волгоград, 2015); Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения» (Ростов-на-Дону, 2016); 10-м Конгрессе Европейской федерации боли (10th Congress of the European Pain Federation) (EFIC 2017) (Дания, Копенгаген, 2017); XXIV Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (Ростов-на-Дону, 2018); III Российском конгрессе с международным участием «Пролиферативный синдром в биологии и медицине» (Москва, 2018).

**Внедрение результатов исследования.** Результаты исследования внедрены в клинику НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Положения диссертации включены в учебное пособие для студентов и врачей «Алгология» (Овсянников В.Г., Алексеев В.В., 2017).

Полученные результаты включены в содержание обучения на кафедре общей и клинической патологической физиологии, кафедре фундаментальной и клинической биохимии, Центральной научно-исследовательской лаборатории КубГМУ, кафедре патологической физиологии, кафедре микробиологии и вирусологии № 2, кафедре анестезиологии и реаниматологии РостГМУ, в ситуационных задачах при прогнозировании течения травмы и выборе тактики лечения в зависимости от возраста пациентов.

**Публикации.** По теме диссертационного исследования опубликовано 53 научные работы, в том числе 29 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе 2 статьи в изданиях Scopus и 2 патента РФ.

**Личный вклад автора.** Автор лично выполнил основной объем работы на всех этапах выполнения диссертации: определил тему научного исследования, провел анализ источников научной литературы, на их основе подготовил и написал обзор литературы, сформулировал цель и задачи исследования, разработал методологию конкретных исследований и определил современные адекватные методики, позволяющие решать поставленные задачи. Самостоятельно разработал и выполнил экспериментальную часть работы, обобщил первичные данные по результатам исследования и после их статистической обработки, интерпретировал во фрагментах диссертации и в целом в обсуждении результатов, сделал выводы. В публикациях (в соавторстве) использованы результаты собственных исследований.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 318 страницах. Текст диссертации включает введение, главы: обзор литературы, материал и методы исследования, 7 глав результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации, а также список сокращений и список литературы. Содержит 91

таблицу, иллюстрирована 64 рисунками. Список литературы включает 424 источника, из которых 245 отечественных и 179 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования.**

Было проведено 1379 экспериментов на белых беспородных крысах (n=1982) пяти возрастных групп: новорожденных (3-4 дневные), прозревших (12-15 дневные), месячных (30-35 дневные), половозрелых (2-5 месячные) и старых (старше 12 месяцев). Содержание животных и манипуляционные действия над ними осуществлялось в соответствии с принятыми требованиями.

У животных в каждой из выделенных возрастных групп проводилось исследование активности сывороточного лизоцима, содержание СРБ, С3 компонента комплемента,  $\alpha$ -дефензинов и метаболической активности нейтрофилов как в норме, так и в течение трех часов после нанесения аллогенного раздражения.

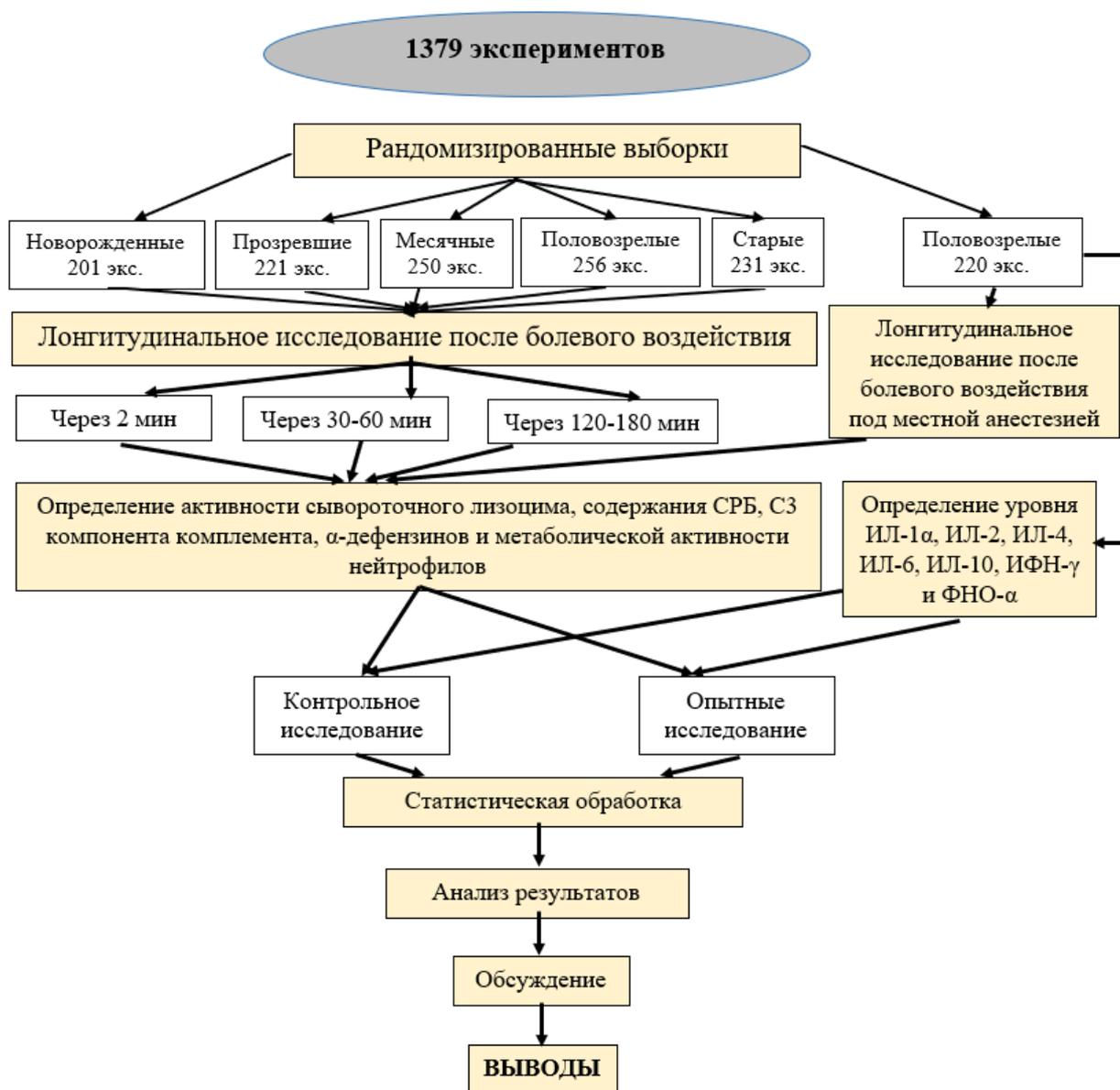
Экспериментальная модель. Острая соматическая боль (ОСБ) была смоделирована с помощью электрораздражения хвоста лабораторного животного (рецепторная зона корня хвоста крыс) в стандартных условиях. ОСБ 3-4 степени интенсивности была получена благодаря следующим параметрам: (частота тока – 100 Гц, амплитуда тока – 30 В, длительность импульса – 500 мс, задержка импульса – 2 мс, время стимуляции – 2 минуты), при этом не вызывая грубых патогистологических изменений в тканях (30 В – для месячных, половозрелых и старых, 20 В – для прозревших, 15 В – для новорожденных животных). Забор крови для исследования осуществляли путем декапитации животных (рисунок 1).

Основное оборудование. ФЭК-56 (Россия), спектрофотометр Multiskan MSlab system (Финляндия), промывочное устройство Multiwash Labsystem (Финляндия), спектрофотометр Multiskan Sky (Thermo fisher scientific) (США), реактивы для ИФА фирм изготовителей, агаровая культура *Micrococcus lysodeicticus*, штамм *Micrococcus luteus*, среда Хенкса (ПАН Эко, Россия), 0,1% раствор латексных частиц (ПАН Эко, Россия).

Исследование активности лизоцима. Путем центрифугирования полученную сыворотку использовали по нефелометрическому методу (Дорофейчук В.Г., 1967). При применении нефелометрического метода происходит изменение в степени светопропускания (опытной взвеси микрококка по сравнению с исходной).

Исследование содержания СРБ. Содержание СРБ в сыворотке крови производили с помощью иммуноферментного анализа, применяя при этом наборы для исследования BD Biosciences (США) в строгом соответствии с прилагаемой инструкцией производителя.

Исследование содержания С3 компонента комплемента. Определение содержания С3 в сыворотке крови проводили с помощью иммуноферментного анализа с наборами реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (США) и в соответствии с инструкцией их производителей.



**Рисунок 1** – Дизайн исследования

Исследование содержания дефензинов- $\alpha$ . С помощью иммуноферментного анализа и наборов реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (США) определяли содержание дефензинов- $\alpha$  в сыворотке крови в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Определение внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов. В основу метода положена способность практически бесцветного НСТ восстанавливаться кислородными радикалами в темно-синий диформазан (Киселева Е.П., Полевщиков А.В., 1994). Спонтанный НСТ-тест проводился *in vitro* с кровью животных без дополнительной антигенной нагрузки.

Стимулированный НСТ-тест проводился *in vitro* с той же кровью с добавлением частиц латекса как антигенного раздражителя.

Коэффициент микробицидности (КМ) вычисляли путем деления значений стимулированного НСТ-теста на значения спонтанного.

Содержание ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови подопытных животных (крыс) проводили с помощью иммуноферментного анализа и наборов фирмы Bender MedSystems (Europe) согласно инструкции к набору.

Местную анестезию осуществляли 2% раствором лидокаина.

Гистологическое исследование корня хвоста крыс проводили путем помещения материала в тканевой процессор (автоматизированный) THERMO SCIENTIFIC SHANDON PATHCENTRE. С целью фиксирования материала использовался 10 % раствор формалина, проводка в спиртах 96 % и ксилоле и инфильтрация парафином. Полученные срезы, исследовали на микроскопе CARL ZEISS AXIOSKOP 40 в обычном проходящем свете.

Методы статистической обработки результатов исследования. Статистическому анализу цифрового материала служило программное обеспечение Microsoft Office Excel 2010 Pro, STATISTICA 8.0. Программа оценивала нормальность распределения полученных статистических данных, при этом использовались критерии Колмогорова-Смирнова и поправки к ним Шапиро-Уилко и Лиллиефорса. Для данных, не укладывающихся в рамки нормального распределения, определялись их медианные значения (Me) ограниченные нижней и верхней квантилями (Q<sub>0,25</sub>, Q<sub>0,75</sub>). Также определялась максимальные и минимальные значения в выборке (Max – Min). Попарное сравнение полученных результатов осуществлялось на основе U-критерия Манна-Уитни. Существенность различий (p) признавалась при p  $\leq$  0,05. В ряде случаев, когда p  $\leq$  0,1 определяемые различия признавались тенденцией. Запись результатов структурировалась в виде формализованного ряда: Me, Min-Max, (Q<sub>0,25</sub>, Q<sub>0,75</sub>) (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973; Гланц С., 1998; Боровиков В., 2003; Реброва О.Я., 2002).

\* – далее по тексту свидетельствует, что  $0,01 < p \leq 0,05$  – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой

\*\* – далее по тексту свидетельствует, что  $0,001 < p \leq 0,01$  – статистически высоко значимые различия по сравнению с контрольной группой

\*\*\* – далее по тексту свидетельствует, что  $p \leq 0,001$  – статистически наивысший уровень значимых различий по сравнению с контрольной группой

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Факторы врожденного иммунитета в механизме острой соматической боли у новорожденных (рисунок 2).*

Активность сывороточного лизоцима у новорожденных крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

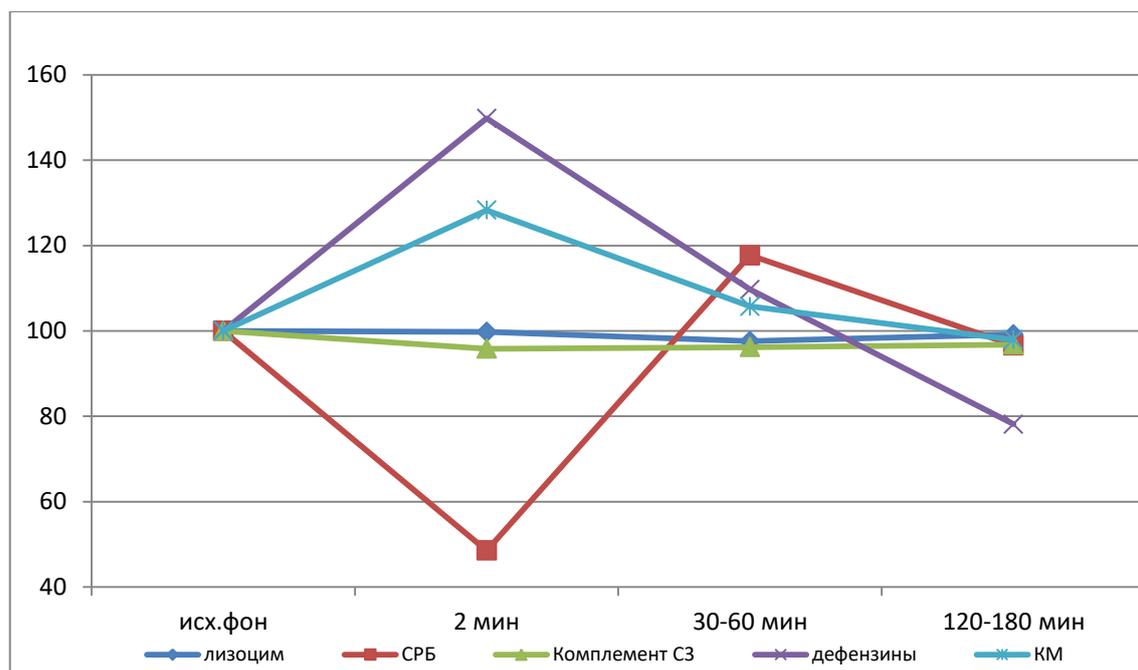
Медиана активности лизоцима (Me<sub>л</sub>) = 0,428 ед., Min - 0,375 ед., Max - 0,501 ед. (Q<sub>0,25</sub> = 0,405 ед.; Q<sub>0,75</sub> = 0,471 ед.).

Через 2 минуты после острой соматической боли

Медиана активности лизоцима (Me<sub>л</sub>) = 0,426 ед., Min - 0,386 ед., Max - 0,506 ед., (Q<sub>0,25</sub> = 0,402 ед.; Q<sub>0,75</sub> = 0,456 ед.).

Через 60 минут после острой соматической боли

Медиана активности лизоцима ( $Me_L$ ) = 0,422 ед., Min - 0,305 ед., Max - 0,486 ед.), ( $Q_{0,25}$  = 0,401 ед.;  $Q_{0,75}$  = 0,467 ед.).



**Рисунок 2** – Изменение активности факторов врожденного иммунитета у новорожденных животных при острой соматической боли (%)

Ни в описанные сроки, ни в промежуточные, достоверных отличий по отношению к контрольным значениям не отмечено.

Содержание С-реактивного белка в контрольной группе

Медиана содержания СРБ ( $Me_{СРБ}$ ) = 28,00 Нг/мл, Min - 12,00 Нг/мл, Max - 52,00 Нг/мл, ( $Q_{0,25}$  = 22,00 нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 32,00 Нг/мл).

Через 2 минуты после острой соматической боли

Медиана СРБ ( $Me_{СРБ}$ ) = 12,00 нг/мл, Min - 0,00 нг/мл, Max - 30,00 нг/мл, ( $Q_{0,25}$  = 2,00 нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 28,00 нг/мл).

Через 30 - 60 минут после острой соматической боли

Медиана СРБ ( $Me_{СРБ}$ ) = 29,00 Нг/мл, Min - 10,00 нг/мл, Max - 84,00 Нг/мл, ( $Q_{0,25}$  = 24,00 Нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 84,00 нг/мл).

Через 120-180 минут после острой соматической боли

Медиана СРБ ( $Me_{СРБ}$ ) = 27,00 Нг/мл, Min - 12,00 нг/мл, Max - 44,00 нг/мл ( $Q_{0,25}$  = 18,00 нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 40,00 нг/мл).

Сразу после болевого воздействия имеет место тенденция к снижению содержания С-реактивного белка. В остальные сроки статистически значимого отличия по отношению к контролю не отмечено.

Уровень С3 компонента комплемента в контрольной группе

Медиана содержания С3 ( $Me_{С3}$ ) = 71,00 Нг/мл, Min - 46,5 нг/мл, Max - 99,0 нг/мл, ( $Q_{0,25}$  = 58,00 нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 91,5 нг/мл).

Через 2 минуты после острой соматической боли

Медиана содержания СЗ ( $Me_{C3}$ ) = 68,75 нг/мл, Min - 63,00 нг/мл, Max - 80,5 нг/мл, ( $Q_{0,25}$  = 66,5 нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 74,00 нг/мл).

Через 30-60 минут после острой соматической боли

Медиана содержания СЗ ( $Me_{C3}$ ) = 71,00 Нг/мл, Min - 62,00 нг/мл, Max - 78,5 нг/мл, ( $Q_{0,25}$  = 66,5 Нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 74,5 Нг/мл).

Через 120-180 минут после острой соматической боли

Медиана содержания СЗ ( $Me_{C3}$ ) = 73,25 нг/мл, Min - 61,5 нг/мл, Max - 76,5 нг/мл, ( $Q_{0,25}$  = 64,5 нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 75,0 нг/мл).

В динамике эксперимента у новорожденных животных реакции СЗ компонента комплемента не отмечено.

Уровень дефензинов- $\alpha$  у животных контрольной группы

Медиана содержания дефензинов- $\alpha$  ( $Me_{д-\alpha}$ ) = 11,7 Нг/мл, Min - 11,1 нг/мл, Max - 12,9 нг/мл, ( $Q_{0,25}$  = 11,1 нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 12,5 нг/мл).

Через 2 минуты после острой соматической боли

Медиана содержания дефензинов- $\alpha$  ( $Me_{д-\alpha}$ ) = 17,6 Нг/мл \*\*\*, Min - 16,2 Нг/мл, Max - 19,5 Нг/мл, ( $Q_{0,25}$  = 16,8 нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 18,2 нг/мл).

Через 30-60 минут после острой соматической боли

Медиана содержания дефензинов- $\alpha$  ( $Me_{д-\alpha}$ ) = 12,9 Нг/мл \*\*, Min - 11,7 нг/мл, Max - 13,4 нг/мл, ( $Q_{0,25}$  = 12,8 нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 13,2 Нг/мл).

Через 120-180 минут после острой соматической боли

Медиана содержания дефензинов- $\alpha$  ( $Me_{д-\alpha}$ ) = 9,2 Нг/мл\*\*\*, Min - 7,3 нг/мл, Max - 10,9 нг/мл, ( $Q_{0,25}$  = 8,6 нг/мл;  $Q_{0,75}$  = 10,2 нг/мл).

После нанесения болевого раздражения уровень дефензинов- $\alpha$  возрастает, различие по сравнению с контрольной группой имеет высший уровень статистической значимости. Реакция быстро истощаема, в течение третьего часа эксперимента уровень дефензинов- $\alpha$  достигает значений ниже исходных.

Спонтанный НСТ-тест у животных контрольной группы

Медиана спонтанного НСТ ( $Me_{НСТсп}$ ) = 50,7 ед., Min - 48,9 ед., Max - 57,1 ед., ( $Q_{0,25}$  = 49,3 ед.;  $Q_{0,75}$  = 52,7 ед.)

Через 2 минуты после острой соматической боли

Медиана спонтанного НСТ ( $Me_{НСТсп}$ ) = 51,4 ед., Min - 41,9 ед., Max - 59,1 ед., ( $Q_{0,25}$  = 48,8 ед.;  $Q_{0,75}$  = 54,1 ед.)

Через 30-60 минут после острой соматической боли

Медиана спонтанного НСТ ( $Me_{НСТсп}$ ) = 58,6 ед.\*\*, Min - 52,1 ед., Max - 61,3 ед. ( $Q_{0,25}$  = 57,0 ед.;  $Q_{0,75}$  = 60,5 ед.)

Через 120-180 минут после острой соматической боли

Медиана спонтанного НСТ ( $Me_{НСТсп}$ ) = 46,9 ед., Min - 41,6 ед., Max - 51,1 ед., ( $Q_{0,25}$  = 43,3 ед.;  $Q_{0,75}$  = 49,8 ед.)

Под влиянием болевого раздражения спонтанный НСТ-тест выявил активацию кислородзависимого потенциала микробицидности, которая наступает не сразу и быстро истощается.

Стимулированный НСТ-тест у животных контрольной группы

Медиана стимулированного НСТ ( $Me_{НСТст}$ ) = 71,5 ед., Min - 67,2 ед., Max - 76,5 ед., ( $Q_{0,25}$  = 68,0 ед.;  $Q_{0,75}$  = 73,4 ед.)

Через 2 минуты после острой соматической боли

Медиана стимулированного НСТ ( $Me_{\text{НСТст}}$ ) = 90,4 ед.\*\*\*, Min - 84,3 ед., Max - 96,3 ед., ( $Q_{0,25}$  = 87,8 ед.;  $Q_{0,75}$  = 93,0 ед.)

Через 30-60 минут после острой соматической боли

Медиана стимулированного НСТ ( $Me_{\text{НСТст}}$ ) = 87,4 ед.\*\*\*, Min - 77,6 ед., Max - 93,0 ед., ( $Q_{0,25}$  = 78,8 ед.;  $Q_{0,75}$  = 89,9 ед.)

Через 120-180 минут после острой соматической боли

Медиана стимулированного НСТ ( $Me_{\text{НСТст}}$ ) - 64,5 ед.\*, Min - 54,8 ед., Max - 74,1 ед., ( $Q_{0,25}$  = 57,2 ед.;  $Q_{0,75}$  = 66,9 ед.)

Под влиянием стимула микробицидность нейтрофилов активируется достаточно быстро. Более адекватно киллинговую активность отображает коэффициент микробицидности (КМ) (Зимкин В.Ю., Годков М.А., 2004).

Коэффициент микробицидности у контрольной группы

Медиана КМ ( $Me_{\text{КМ}}$ ) = 1,40, Min - 1,26, Max - 1,47, ( $Q_{0,25}$  = 1,33;  $Q_{0,75}$  = 1,45).

Через 2 минуты после острой соматической боли

Медиана КМ ( $Me_{\text{КМ}}$ ) = 1,72\*\*\*, Min - 1,63, Max - 2,19, ( $Q_{0,25}$  = 1,68;  $Q_{0,75}$  = 1,80).

Через 30-60 минут после острой соматической боли

Медиана КМ ( $Me_{\text{КМ}}$ ) = 1,49\*\*, Min - 1,32, Max - 1,53, ( $Q_{0,25}$  = 1,44;  $Q_{0,75}$  = 1,51).

Через 120-180 минут после острой соматической боли:

Медиана КМ ( $Me_{\text{КМ}}$ ) = 1,34, Min - 1,28, Max - 1,47, ( $Q_{0,25}$  = 1,30;  $Q_{0,75}$  = 1,41).

Киллинговая активность нейтрофилов возрастает сразу после болевой стимуляции, но уже к концу первого часа наблюдения возвращается к контрольным значениям.

Таким образом, нанесение острой соматической боли новорожденным крысам сопровождается активацией той части из числа изученных факторов врожденного иммунитета, которые в основном продуцируются нейтрофилами, а также кислородзависимых механизмов бактерицидности самих нейтрофилов. Зарегистрированная реакция не продолжительна и быстро истощаема. С-реактивный белок и С3 компонент комплемента в аллогенный процесс у новорожденных не вовлекаются.

*Факторы врожденного иммунитета в механизме острой соматической боли у прозревших животных (рисунок 3).*

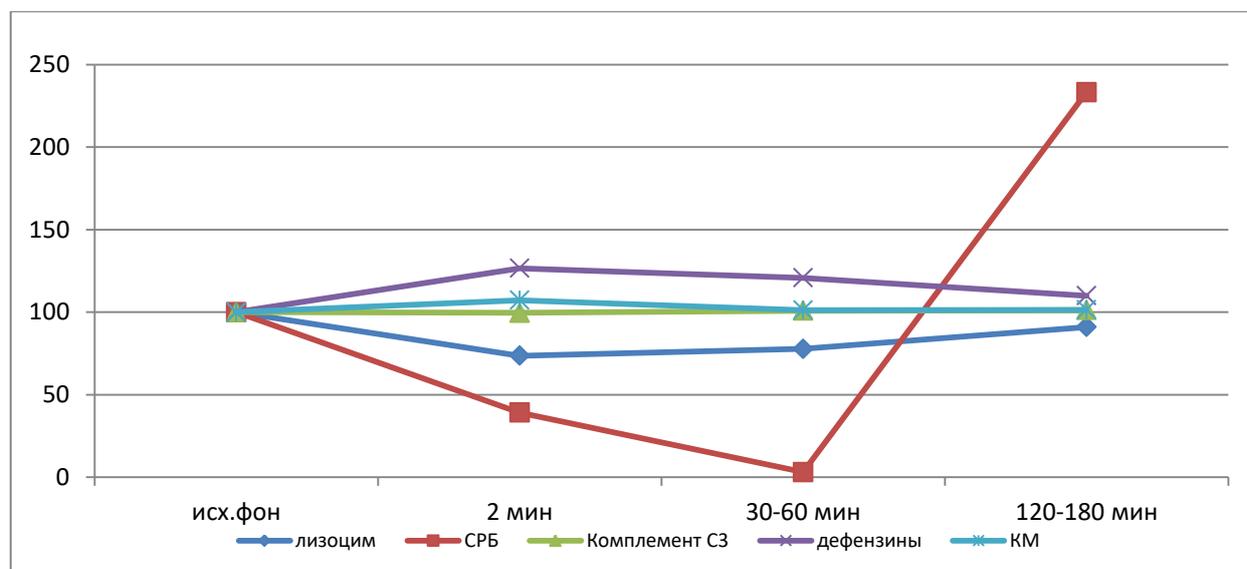
Активность сывороточного лизоцима у прозревших крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{\text{л}}$  = 0,011 ед., Min - 0,00 ед., Max - 0,051 ед., ( $Q_{0,25}$  = 0,002 ед.;  $Q_{0,75}$  = 0,023 ед.).

Через 2 минуты после острой соматической боли  $Me_{\text{л}}$  = 0,007 ед., Min - 0,00 ед., Max - 0,034 ед., ( $Q_{0,25}$  = 0,00 ед.;  $Q_{0,75}$  = 0,023 ед.).

Через 60 минут после острой соматической боли -  $Me_{\text{л}}$  = 0,009 ед., Min - 0,00 ед., Max - 0,024 ед., ( $Q_{0,25}$  = 0,00 ед.;  $Q_{0,75}$  = 0,018 ед.).

Через 180 минут после острой соматической боли -  $Me_d = 0,018$  ед.,  $Min = 0,00$  ед.,  $Max = 0,026$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,004$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,022$  ед.).



**Рисунок 3** – Изменение активности факторов врожденного иммунитета у прозревших животных при острой соматической боли (%)

У прозревших крыс активность лизоцима на два порядка ниже, чем у новорожденных. После нанесения болевого раздражения активность лизоцима в динамике всего эксперимента оставалась неизменной.

Содержание С-реактивного белка у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа)

$Me_{СРБ} = 186$  Нг/мл,  $Min = 100,00$  нг/мл,  $Max = 299,00$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 130,00$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 260,00$  нг/мл)

Спустя 2 минуты после острой соматической боли - медиана СРБ ( $Me_{СРБ}$ ) =  $74,00$  Нг/мл \*\*\*,  $Min = 34,00$  нг/мл,  $Max = 108,00$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 64,00$  Нг/мл;  $Q_{0,75} = 92,00$  Нг/мл)

Через 60 минут после острой соматической боли  $Me_{СРБ} = 4,00$  Нг/мл\*\*\*,  $Min = 2,00$  Нг/мл,  $Max = 10,00$  Нг/мл, ( $Q_{0,25} = 4,00$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 8,00$  нг/мл).

Через 180 минут после острой соматической боли  $Me_{СРБ} = 584,00$  нг/мл\*\*\*,  $Min = 520,00$  нг/мл,  $Max = 800,00$  Нг/мл, ( $Q_{0,25} = 560,00$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 720,00$  нг/мл).

После нанесения болевого раздражения содержание СРБ резко снижается вслед за чем начинает нарастать и к концу третьего часа эксперимента обретает максимальное значение. Различие с контролем абсолютно статистически значимо.

Содержание С3 компонента комплемента у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа)

$Me_{С3} = 59,25$  нг/мл,  $Min = 40,0$  Нг/мл,  $Max = 90,5$  Нг/мл, ( $Q_{0,25} = 56,00$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 83,5$  нг/мл).

Спустя 2 минуты после острой соматической боли медиана содержания С3 ( $Me_{С3}$ ) =  $59,0$  нг/мл,  $Min = 46,5$  нг/мл,  $Max = 84,0$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 57,5$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 64,00$  нг/мл).

Через 30-60 минут после острой соматической боли:  $Me_{C3} = 59,75$  нг/мл, Min - 44,00 нг/мл, Max - 122,5 нг/мл, ( $Q_{0,25} = 54,0$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 78,0$  нг/мл).

Через 120-180 минут после острой соматической боли:  $Me_{C3} = 60,0$  нг/мл, Min - 44,5 нг/мл, Max - 85,0 нг/мл, ( $Q_{0,25} = 53,5$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 78,0$  нг/мл).

Статистически значимых различий по отношению к контрольным значениям и при попарном сравнении показателей со стороны содержания СЗ компонента комплемента не обнаружено в динамике всего эксперимента.

Содержание дефензинов- $\alpha$  у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{д-\alpha} = 12,4$  нг/мл, Min - 11,5 нг/мл, Max - 12,5 нг/мл, ( $Q_{0,25} = 12,1$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 12,4$  нг/мл).

По прошествии 2х минут после острой соматической боли

Медиана содержания дефензинов- $\alpha$  ( $Me_{д-\alpha}$ ) составила 15,7 нг/мл \*\*\*, Min - 14,4 нг/мл, Max - 16,1 нг/мл, ( $Q_{0,25} = 15,0$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 15,9$  нг/мл).

Через 30-60 минут:  $Me_{д-\alpha} = 14,7$  нг/мл\*\*\*, Min - 14,2 нг/мл, Max - 15,4 нг/мл, ( $Q_{0,25} = 14,6$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 14,9$  нг/мл).

Через 120-180 минут после острой соматической боли

$Me_{д-\alpha} = 13,3$  нг/мл\*\*\*, Min - 12,6 нг/мл, Max - 14,2 нг/мл, ( $Q_{0,25} = 13,2$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 13,9$  нг/мл).

После болевого воздействия уровень дефензинов- $\alpha$  возрастает, в течение трех часов отмечается его снижение, но показатели не достигают контрольных значений. Во все временные промежутки различие между контрольными и опытными показателями имеет статистически высший уровень значимости.

Показатели спонтанного НСТ-теста у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{НСТсп} = 57,6$  ед., Min - 49,0 ед., Max - 72,3 ед., ( $Q_{0,25} = 54,6$  ед.;  $Q_{0,75} = 59,8$  ед.).

Через 2 минуты после болевой стимуляции:

$Me_{НСТсп} = 61,6$  ед., Min - 53,2 ед., Max - 69,5 ед., ( $Q_{0,25} = 57,1$  ед.;  $Q_{0,75} = 66,2$  ед.).

Через 30-60 минут:  $Me_{НСТсп} = 62,0$  ед.\*, Min - 55,3 ед., Max - 64,2 ед., ( $Q_{0,25} = 60,0$  ед.;  $Q_{0,75} = 63,5$  ед.).

Через 120-180 минут:  $Me_{НСТсп} = 57,2$  ед., Min - 51,8 ед., Max - 66,5 ед., ( $Q_{0,25} = 53,6$  ед.;  $Q_{0,75} = 64,2$  ед.).

Стимулированный НСТ-тест в течение всего эксперимента остается без статистически значимых отклонений от контрольных значений.

Показатели стимулированного НСТ-теста у животных, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа)

$Me_{НСТтст} = 90,4$  ед., Min - 75,0 ед., Max - 106,3 ед., ( $Q_{0,25} = 85,0$  ед.;  $Q_{0,75} = 94,6$  ед.)

Через 2 минуты после аллогенного воздействия:

$Me_{НСТтст} = 101,9$  ед.\*, Min - 87,2 ед., Max - 120,2 ед., ( $Q_{0,25} = 93,0$  ед.;  $Q_{0,75} = 113,7$  ед.)

Через 30-60 минут:  $Me_{НСТст} = 94,9$  ед., Min - 88,6 ед., Max - 106,6 ед., ( $Q_{0,25} = 91,7$  ед.;  $Q_{0,75} = 103,1$  ед.)

Через 120-180 минут:  $Me_{НСТст} = 95,2$  ед., Min - 77,6 ед., Max - 105,7 ед. ( $Q_{0,25} = 83,1$  ед.;  $Q_{0,75} = 100,0$  ед.)

Увеличение значений стимулированного НСТ-теста, отмеченное через 2 минуты после болевого воздействия, носит характер тенденции ( $p < 0,1$ ) быстро возвращается к контрольным значениям и остается на таком уровне до конца эксперимента.

Показатели коэффициента микробицидности у животных, не подвергнутых болевому воздействию (контрольная группа)

$Me_{KM} = 1,56$ , Min - 1,25, Max - 1,85, ( $Q_{0,25} = 1,52$ ;  $Q_{0,75} = 1,61$ ).

Через 2 минуты после аллогенного воздействия:

$Me_{KM} = 1,68^*$ , Min - 1,57, Max - 1,74, ( $Q_{0,25} = 1,64$ ;  $Q_{0,75} = 1,71$ ).

Через 30-60 минут после острой соматической боли:

$Me_{KM} = 1,57$ , Min - 1,49, Max - 1,69, ( $Q_{0,25} = 1,51$ ;  $Q_{0,75} = 1,64$ ).

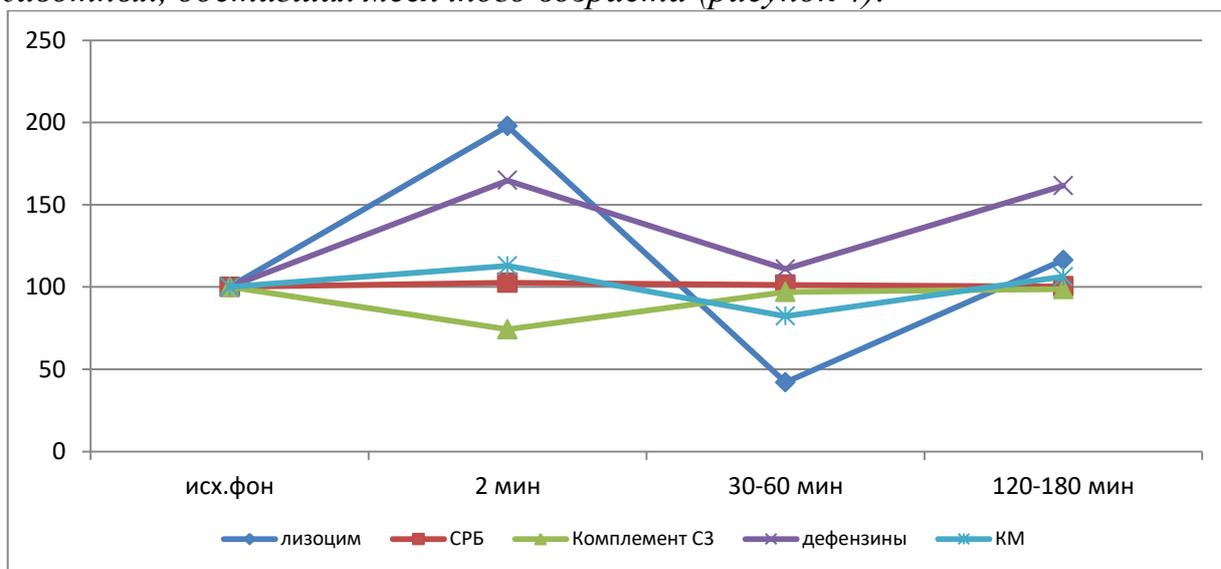
Через 120-180 минут после острой соматической боли:

$Me_{KM} = 1,59$ , Min - 1,45, Max - 1,73, ( $Q_{0,25} = 1,50$ ;  $Q_{0,75} = 1,63$ ).

Имеет место тенденция повышения микробицидности ( $p < 0,1$ ) сразу после аллогенного воздействия реакция непродолжительная. Метаболическая активность сохраняется на контрольных значениях.

У прозревших животных отмечено нарастание уровня дефензинов- $\alpha$  сразу после болевого воздействия, оно снижается в динамике эксперимента, но не достигает контрольных значений. Уровень СРБ увеличивается к концу эксперимента. Остальные показатели врожденного иммунитета из числа изученных либо сохраняют свои значения стабильными, либо дают краткосрочную реакцию, которую допустимо трактовать как тенденцию.

*Факторы врожденного иммунитета в механизме острой соматической боли у животных, достигших месячного возраста (рисунок 4).*



**Рисунок 4** – Изменение активности факторов врожденного иммунитета у животных месячного возраста при острой соматической боли (%)

Активность сывороточного лизоцима у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{\text{л}} = 0,199$  ед.,  $Min - 0,101$  ед.,  $Max - 0,233$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,182$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,202$  ед.).

Через 2 минуты после острой соматической боли медиана активности лизоцима ( $Me_{\text{л}}$ ) составила  $0,398$  ед. \*\*\*,  $Min - 0,297$  ед.,  $Max - 0,426$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,329$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,407$  ед.).

По прошествии 60 минут после острой соматической боли медиана активности лизоцима ( $Me_{\text{л}}$ ) - составила  $0,034$  ед. \*\*\*,  $Min - 0,00$  ед.,  $Max - 0,123$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,017$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,074$  ед.).

По прошествии 180 минут после острой соматической боли Медиана активности лизоцима ( $Me_{\text{л}}$ ) составила  $0,317$  ед. \*\*,  $Min - 0,095$  ед.,  $Max - 0,502$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,214$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,437$  ед.)

Реакция лизоцима очевидна и статистически подтверждена. Она носит двухфазный характер. Изначально активность возрастает, затем снижается ниже контрольных значений и к концу третьего часа вновь обретает выраженный характер подъема.

При исследовании содержания СРБ у месячных животных обнаружен самый высокий его уровень по сравнению с другими возрастными группами ( $800$  нг/мл). На протяжении всего эксперимента снижения содержания СРБ не зафиксировано, а его повышение, если таковое было, не позволило зарегистрировать ограниченные возможности прибора.

Содержание С3 компонента комплемента у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа)

$Me_{\text{С3}} = 91,5$  нг/мл,  $Min - 89,0$  нг/мл,  $Max - 96,0$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 90,00$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 92,00$  нг/мл).

По прошествии 2х минут после острой соматической боли медиана содержания С3 ( $Me_{\text{С3}}$ ) составила  $64,5$  Нг/мл \*\*\*,  $Min - 58,0$  нг/мл,  $Max - 82,0$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 61,5$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 74,00$  нг/мл).

Через 30-60 минут после острой соматической боли:  $Me_{\text{С3}} = 89,5$  нг/мл,  $Min - 84,00$  нг/мл,  $Max - 92,00$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 86,0$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 91,5$  нг/мл).

Через 120-180 минут после острой соматической боли:  $Me_{\text{С3}} = 91,25$  нг/мл,  $Min - 86,0$  нг/мл,  $Max - 93,0$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 88,5$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 92,0$  нг/мл).

На этапах онтогенеза в месячном возрасте впервые прослеживается реакция С3. Его уровень падает после болевого раздражения, но быстро восстанавливается и сохраняется до конца эксперимента.

Содержание дефензинов- $\alpha$  у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{\text{д-}\alpha} = 12,5$  нг/мл,  $Min - 11,5$  нг/мл,  $Max - 15,6$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 11,9$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 13,1$  нг/мл).

По прошествии 2х минут после острой соматической боли медиана содержания дефензинов- $\alpha$  ( $Me_{\text{д-}\alpha}$ ) составила -  $21,0$  Нг/мл\*\*\*,  $Min - 19,0$  нг/мл,  $Max - 23,1$  Нг/мл, ( $Q_{0,25} = 19,5$  Нг/мл;  $Q_{0,75} = 22,5$  Нг/мл).

Через 30-60 минут после острой соматической боли:  $Me_{д-α} = 14,2$  Нг/мл\*\*, Min - 13,2 нг/мл, Max - 15,0 нг/мл, ( $Q_{0,25} = 13,7$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 14,6$  нг/мл).

Через 120-180 минут после острой соматической боли:  $Me_{д-α} = 19,4$  нг/мл\*\*\*, Min - 18,7 нг/мл, Max - 23,8 нг/мл, ( $Q_{0,25} = 19,2$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 21,2$  нг/мл).

Реакция на болевое раздражение носит колебательный характер: подъем сменяется падением содержания дефензинов- $α$  до контрольных цифр с последующим достижением максимума к концу третьего часа.

Показатели спонтанного НСТ-теста у крыс, подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{НСТсп} = 55,5$  ед., Min - 49,7 ед., Max - 60,4 ед., ( $Q_{0,25} = 54,1$  ед.;  $Q_{0,75} = 58,4$  ед.).

Через 2 минуты после нанесения аллогенного раздражения:

$Me_{НСТсп} = 79,9$  ед.\*, Min - 47,5 ед., Max - 85,4 ед., ( $Q_{0,25} = 59,9$  ед.;  $Q_{0,75} = 83,4$  ед.).

Через 30-60 минут:  $Me_{НСТсп} = 131,2$  ед.\*\*\*, Min - 106,9 ед., Max - 161,4 ед., ( $Q_{0,25} = 114,3$  ед.;  $Q_{0,75} = 146,00$  ед.)

Через 120-180 минут:  $Me_{НСТсп} = 89,4$  ед.\*\*\*, Min - 81,3 ед., Max - 98,1 ед., ( $Q_{0,25} = 84,1$  ед.;  $Q_{0,75} = 93,4$  ед.)

Метаболическая активность, определяемая с помощью спонтанного НСТ-теста, возрастает после нанесения болевого раздражения, достигает максимума через час, после чего снижается, не достигая к концу эксперимента контрольных значений.

Показатели стимулированного НСТ-теста у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{НСТст} = 90,5$  ед., Min - 82,0 ед., Max - 100,3 ед., ( $Q_{0,25} = 86,0$  ед.;  $Q_{0,75} = 93,8$  ед.)

Через 2 минуты после аллогенного воздействия:

$Me_{НСТст} = 143,8$  ед.\*\*, Min - 93,3 ед., Max - 155,2 ед., ( $Q_{0,25} = 112,6$  ед.;  $Q_{0,75} = 150,9$  ед.).

Через 30-60 минут:  $Me_{НСТст} = 163,1$  ед.\*\*\*, Min - 149,3 ед., Max - 209,5 ед., ( $Q_{0,25} = 158,1$  ед.;  $Q_{0,75} = 199,2$  ед.).

Через 120-180 минут:  $Me_{НСТст} = 156,7$  ед.\*\*\*, Min - 133,0 ед., Max - 174,6 ед., ( $Q_{0,25} = 148,9$  ед.;  $Q_{0,75} = 161,6$  ед.).

Динамика стимулированного НСТ-теста повторяет конфигурацию спонтанного НСТ-теста, но более выражена в количественном выражении.

Показатели коэффициента микробицидности у животных, не подвергнутых болевому воздействию (контрольная группа):

$Me_{KM} = 1,63$ , Min - 1,58, Max - 1,72, ( $Q_{0,25} = 1,60$ ;  $Q_{0,75} = 1,66$ ).

Через 2 минуты после нанесения аллогенного раздражения:

$Me_{KM} = 1,82$  \*\*\*, Min - 1,79, Max - 2,03, ( $Q_{0,25} = 1,81$ ;  $Q_{0,75} = 1,84$ ).

Через 30-60 минут:

$Me_{KM} = 1,37$  \*\*\*, Min - 1,14, Max - 1,45, ( $Q_{0,25} = 1,30$ ;  $Q_{0,75} = 1,41$ ).

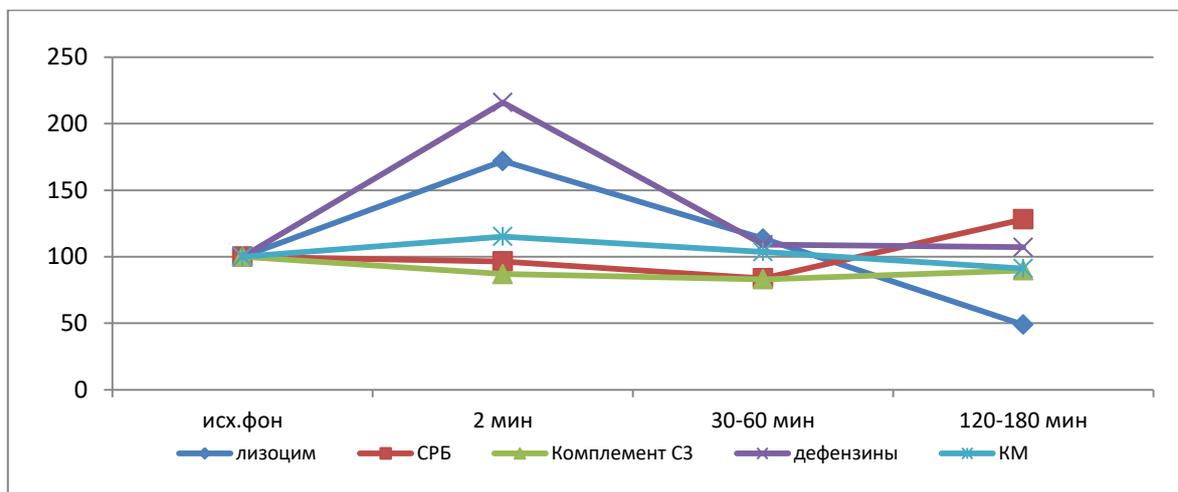
Через 120-180 минут:

$Me_{KM} = 1,75$  \*\*, Min - 1,64, Max - 1,78, ( $Q_{0,25} = 1,72$ ;  $Q_{0,75} = 1,77$ ).

Судя по изменениям коэффициента микробицидности у животных исследуемой возрастной группы микробицидность достигает максимума сразу после нанесения болевого раздражения. Реакция быстро истощаема и в течение первого часа резко снижается, после чего вновь активизируется. Исследование показало, что увеличение спонтанного и стимулированного НСТ-тестов не в полной мере отражают микробицидность нейтрофилов, более того, не коррелируют с ней.

У животных, достигших месячного возраста, все факторы врожденного иммунитета из числа изученных вовлекаются в аллогенный процесс. Реакции носят весьма лабильный характер: быстро формируются, но и быстро истощаются, после чего отмечается вторая волна повышения их активации, хотя она и менее выражена, исключение составляет СРБ, уровень которого сохраняется на высоких цифрах в течение всего эксперимента.

*Факторы врожденного иммунитета в механизме острой соматической боли у половозрелых крыс (рисунок 5).*



**Рисунок 5** – Изменение активности факторов врожденного иммунитета у половозрелых животных при острой соматической боли (%)

Активность сывороточного лизоцима у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{д} = 0,267$  ед.,  $Min = 0,115$  ед.,  $Max = 0,307$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,239$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,299$  ед.).

Через 2 минуты после аллогенного воздействия:

$Me_{д} = 0,473$  ед.\*\*\*,  $Min = 0,338$  ед.,  $Max = 0,502$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,396$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,485$  ед.).

Через 60 минут после острой соматической боли:

$Me_{д} = 0,175$  ед.,  $Min = 0,100$  ед.,  $Max = 0,322$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,134$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,273$  ед.).

Через 180 минут после острой соматической боли:

$Me_{д} = 0,106$  ед.\*\*\*,  $Min = 0,076$  ед.,  $Max = 0,208$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,091$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,131$  ед.).

У половозрелых крыс четко выражена активация лизоцима после болевого воздействия, которая вслед за этим поступательно снижается и достигает уровня ниже, чем у контрольных животных. Динамика имеет статистическое подтверждение.

Содержание С-реактивного белка у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа)

$Me_{СРБ} = 496$  нг/мл,  $Min - 376$  нг/мл,  $Max - 660$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 420$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 532$  нг/мл).

По прошествии 2х минут после острой соматической боли

Медиана СРБ ( $Me_{СРБ}$ ) составила 408 Нг/мл,  $Min - 272$  нг/мл,  $Max - 800$  Нг/мл, ( $Q_{0,25} = 380$  Нг/мл;  $Q_{0,75} = 584$  нг/мл).

Через 60 минут:  $Me_{СРБ} = 348$  нг/мл,  $Min - 124$  нг/мл,  $Max - 508$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 284$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 416$  нг/мл).

Через 180 минут:  $Me_{СРБ} = 800$  нг/мл\*\*\*,  $Min - 508$  нг/мл,  $Max - 800$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 548$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 800$  нг/мл).

Содержание СРБ после аллогенного раздражения сохраняется, к концу первого часа падает, а через 3 часа достигает максимальных значений. Двухфазный характер находит статистическое подтверждение, но он отсрочен по времени.

Содержание С3 компонента комплемента у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{С3} = 147,75$  нг/мл,  $Min - 138,0$  нг/мл,  $Max = 171,0$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 141,5$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 158,0$  нг/мл).

По прошествии 2х минут после острой соматической боли

$Me_{С3} = 127,25$  нг/мл\*\*\*,  $Min - 118,0$  нг/мл,  $Max - 156,5$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 121,5$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 137,2$  нг/мл).

Через 30-60 минут:  $Me_{С3} = 119,5$  нг/мл\*\*,  $Min - 112,5$  нг/мл,  $Max - 151,0$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 114,5$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 132,5$  нг/мл).

Через 120-180 минут:  $Me_{С3} = 119,75$  нг/мл,  $Min - 116,5$  нг/мл,  $Max - 171,0$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 117,0$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 158,50$  нг/мл).

Сразу после нанесения животным болевого раздражения уровень С3 падает и достигает минимума в течение часа, после чего дальнейшее снижение не наступает. В продолжение эксперимента показатели уровня С3 не имеют статистически высоко значимого отличия от контрольных значений, они не носят солидарный характер.

Содержание дефензинов- $\alpha$  у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{д-\alpha} = 15,9$  нг/мл,  $Min - 15,4$  нг/мл,  $Max - 17,4$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 15,7$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 16,9$  нг/мл).

По прошествии 2х минут после острой соматической боли

Медиана содержания дефензинов- $\alpha$  ( $Me_{д-\alpha}$ ) составила 31,2 Нг/мл \*\*\*,  $Min - 23,8$  нг/мл,  $Max - 51,0$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 24,0$  Нг/мл;  $Q_{0,75} = 47,0$  нг/мл).

Через 30-60 минут после острой соматической боли:  $Me_{д-\alpha} = 17,7$  нг/мл \*\*\*,  $Min - 16,9$  нг/мл,  $Max - 18,3$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 17,5$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 18,0$  нг/мл).

Через 120-180 минут после острой соматической боли:  $Me_{д-α} = 17,5$  нг/мл \*\*, Min - 16,5 нг/мл, Max - 18,5 нг/мл, ( $Q_{0,25} = 16,8$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 17,9$  нг/мл).

После нанесения болевого раздражения содержания дефензинов-α повышается с последующей нормализацией к концу эксперимента.

Показатели спонтанного НСТ-теста у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{НСТсп} = 65,7$  ед., Min - 56,5 ед., Max-87,8 ед., ( $Q_{0,25} = 63,2$  ед.;  $Q_{0,75} = 75,5$  ед.).

По прошествии 2х минут после острой соматической боли

Медиана спонтанного НСТ ( $Me_{НСТсп}$ ) составила 61,6 ед., Min - 48,3 ед., Max-79,6 ед., ( $Q_{0,25} = 54,8$  ед.;  $Q_{0,75} = 73,7$  ед.).

Через 30-60 минут после острой соматической боли:  $Me_{НСТсп} = 64,7$  ед., Min - 53,5 ед., Max - 74,5 ед., ( $Q_{0,25} = 60,9$  ед.;  $Q_{0,75} = 68,5$  ед.).

Через 120-180 минут после острой соматической боли:  $Me_{НСТсп} = 68,5$  ед., Min - 63,3 ед., Max - 91,9 ед., ( $Q_{0,25} = 66,9$  ед.;  $Q_{0,75} = 73,1$  ед.)

Болевое воздействие не сопровождалось статистически значимыми изменениями показателей спонтанного НСТ-теста.

Показатели стимулированного НСТ-теста у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{НСТст} = 111,5$  ед., Min - 86,4 ед., Max-141,0 ед., ( $Q_{0,25} = 104,8$  ед.;  $Q_{0,75} = 122,7$  ед.).

Через 2 минуты после аллогенного воздействия:

$Me_{НСТст} = 119,1$  ед., Min = 90,9 ед., Max = 163,0 ед., ( $Q_{0,25} = 105,3$  ед.;  $Q_{0,75} = 132,7$  ед.).

Через 30-60 минут после острой соматической боли:  $Me_{НСТст} = 113,6$  ед., Min - 92,3 ед., Max - 125,9 ед., ( $Q_{0,25} = 100,5$  ед.;  $Q_{0,75} = 119,9$  ед.).

Через 120-180 минут после острой соматической боли:  $Me_{НСТст} = 104,3$  ед., Min - 91,9 ед., Max - 130,2 ед., ( $Q_{0,25} = 103,0$  ед.;  $Q_{0,75} = 109,7$  ед.)

На всем протяжении эксперимента статистически значимые различия показателей стимулированного НСТ-теста не обнаружены ни в сравнении с контрольным уровнем, ни при других сочетаниях попарного сравнения.

Показатели коэффициента микробицидности у животных, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{KM} = 1,67$ , Min - 1,53, Max - 1,78, ( $Q_{0,25} = 1,61$ ;  $Q_{0,75} = 1,71$ ).

Через 2 минуты после нанесения аллогенного воздействия:

$Me_{KM} = 1,91^{***}$ , Min - 1,80, Max - 2,05, ( $Q_{0,25} = 1,89$ ;  $Q_{0,75} = 1,93$ ).

Через 30-60 минут после острой соматической боли:

$Me_{KM} = 1,72^*$ , Min - 1,64, Max - 1,82, ( $Q_{0,25} = 1,69$ ;  $Q_{0,75} = 1,75$ ).

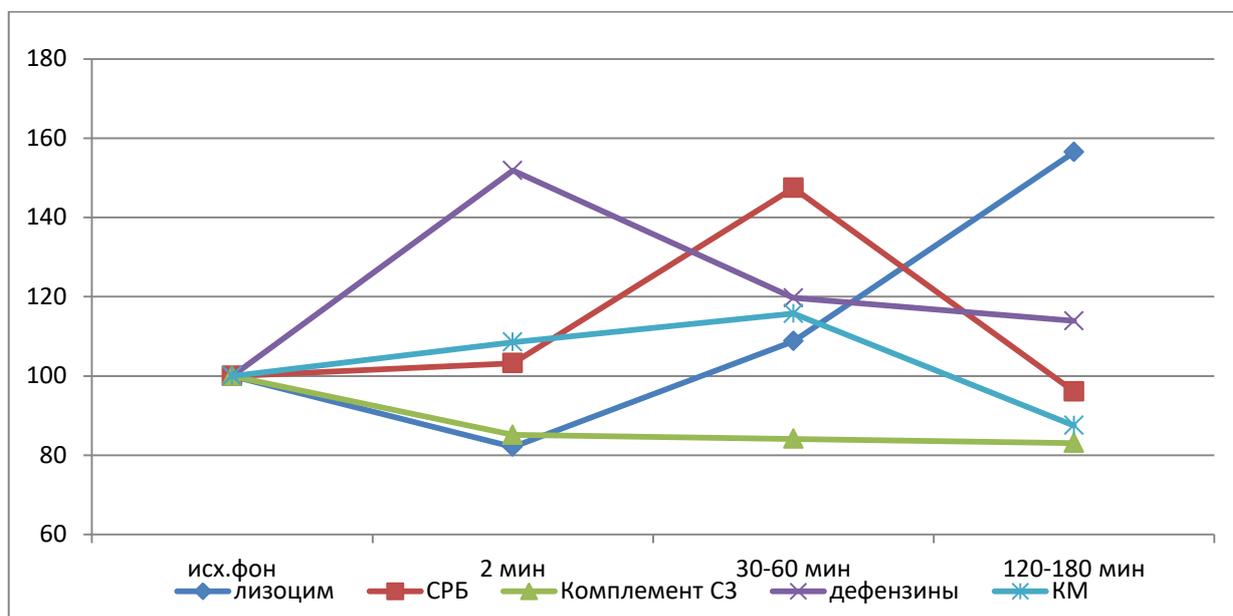
Через 120-180 минут: после острой соматической боли

$Me_{KM} = 1,52^{***}$ , Min - 1,42, Max - 1,59, ( $Q_{0,25} = 1,49$ ;  $Q_{0,75} = 1,54$ ).

Болевое воздействие сопровождается активацией кислородзависимых механизмов микробицидности, которая сохраняется в течение часа (различия с контрольными значениями высокозначимы). К концу третьего часа микробицидность снижается, ее значения ниже контрольных.

Таким образом, у половозрелых животных четко формируется ответная реакция изученных факторов врожденного иммунитета на болевое раздражение. Она возникает сразу, а затем постепенно угасает, достигая контрольных значений к концу эксперимента. Это касается активности лизоцима, содержания СЗ компонента комплемента, дефензинов- $\alpha$ , микробицидности нейтрофилов, реакция со стороны СРБ отсрочена и достигает максимума лишь к концу третьего часа. В целом половозрелые особи демонстрируют формирование превентивной готовности к отражению возможной антигенной атаки.

*Факторы врожденного иммунитета в механизме острой соматической боли у старых крыс (рисунок б).*



**Рисунок б** – Изменение активности факторов врожденного иммунитета у старых животных при острой соматической боли (%)

Активность сывороточного лизоцима у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{д} = 0,261$  ед.,  $Min = 0,148$  ед.,  $Max = 0,441$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,173$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,304$  ед.).

Через 2 минуты после аллогенной стимуляции:

$Me_{д} = 0,196$  ед.,  $Min = 0,139$  ед.,  $Max = 0,300$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,173$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,223$  ед.).

Через 60 минут:  $Me_{д} = 0,398$  ед. \*\*,  $Min = 0,173$  ед.,  $Max = 0,466$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,305$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,421$  ед.).

Через 3 часа:  $Me_{д} = 0,397$  ед. \*\*\*,  $Min = 0,289$  ед.,  $Max = 0,466$  ед., ( $Q_{0,25} = 0,344$  ед.;  $Q_{0,75} = 0,424$  ед.).

У старых особей вслед за нанесением болевого раздражения отмечается снижение активности лизоцима ( $p < 0,01$ ) и только через час его уровень нарастает и достигает максимума через 3 часа ( $p < 0,001$ ).

Содержание СРБ у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{СРБ} = 528$  нг/мл,  $Min - 450$  нг/мл,  $Max - 588$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 460$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 548$  нг/мл).

Через 2 минуты после аллогенного воздействия:

$Me_{СРБ} = 500$  нг/мл,  $Min - 380$  нг/мл,  $Max - 700$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 428$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 644$  нг/мл).

Через 60 минут после острой соматической боли:  $Me_{СРБ} = 780$  нг/мл\*\*\*,  $Min - 540$  нг/мл,  $Max - 800$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 588$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 800$  нг/мл).

Через 180 минут после острой соматической боли:  $Me_{СРБ} = 440$  нг/мл,  $Min - 256$  нг/мл,  $Max - 588$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 288$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 548$  нг/мл).

У старых животных наблюдается краткосрочное в течение часа увеличение СРБ.

Содержание СЗ у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{СЗ} = 113,75$  нг/мл,  $Min - 108,0$  нг/мл,  $Max - 147,5$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 110,5$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 140,5$  нг/мл).

Через 2 минуты после аллогенного воздействия:

$Me_{СЗ} = 105,5$  нг/мл \*\*,  $Min - 93,5$  нг/мл,  $Max - 114,5$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 101,5$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 109,5$  нг/мл).

Через 30-60 минут после острой соматической боли:  $Me_{СЗ} = 105,25$  нг/мл \*\*\*,  $Min - 94,00$  нг/мл,  $Max - 111,5$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 99,0$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 108,5$  нг/мл).

Через 120-180 минут после острой соматической боли:  $Me_{СЗ} = 100,75$  нг/мл \*\*\*,  $Min - 96,5$  нг/мл,  $Max - 125,0$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 97,0$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 102,0$  нг/мл).

У старых животных наблюдается падение уровня СЗ сразу после болевого воздействия, которое постепенно нарастает и достигает максимума через 3 часа.

Содержание дефензинов- $\alpha$  у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{д-\alpha} = 13,7$  нг/мл,  $Min - 13,4$  нг/мл,  $Max - 15,1$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 13,7$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 15$  нг/мл).

По прошествии 2х минут после острой соматической боли

Медиана содержания дефензинов- $\alpha$  ( $Me_{д-\alpha}$ ) составила  $20,8$  нг/мл \*\*\*,  $Min - 19,8$  нг/мл,  $Max - 23,5$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 20,1$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 22,4$  нг/мл).

Через 30-60 минут после острой соматической боли:  $Me_{д-\alpha} = 16,4$  нг/мл \*\*\*,  $Min - 15,2$  нг/мл,  $Max - 19,5$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 15,9$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 18,5$  нг/мл).

Через 120-180 минут после острой соматической боли:  $Me_{д-\alpha} = 15,6$  нг/мл \*\*\*,  $Min - 15,3$  нг/мл,  $Max - 18,8$  нг/мл, ( $Q_{0,25} = 15,5$  нг/мл;  $Q_{0,75} = 16,2$  нг/мл).

У старых животных сразу после нанесения болевого раздражения уровень дефензинов- $\alpha$  повышается, после чего поступательно снижается, однако даже через 3 часа не достигает контрольных значений.

Показатели спонтанного НСТ-теста у крыс, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{НСТсп} = 73,3$  ед.,  $Min - 68,9$  ед.,  $Max - 76,3$  ед., ( $Q_{0,25} = 71,1$  ед.;  $Q_{0,75} = 74,6$  ед.)

Через 2 минуты после болевой стимуляции:

$Me_{HCT_{сп}} = 71,8$  ед.,  $Min - 57,7$  ед.,  $Max - 74,8$  ед., ( $Q_{0,25} = 70,4$  ед.;  $Q_{0,75} = 73,1$  ед.)

Через 30-60 минут после острой соматической боли:  $Me_{HCT_{сп}} = 104,7$  ед.,  $Min - 50,7$  ед.,  $Max - 124,4$  ед., ( $Q_{0,25} = 65,7$  ед.;  $Q_{0,75} = 117,9$  ед.)

Через 120-180 минут после острой соматической боли:  $Me_{HCT_{сп}} = 109,4$  ед.\*\*\*,  $Min - 80,8$  ед.,  $Max - 129,8$  ед., ( $Q_{0,25} = 86,3$  ед.;  $Q_{0,75} = 116,0$  ед.)

Болевое воздействие к концу третьего часа эксперимента сопровождается увеличением значений спонтанного НСТ-теста ( $p < 0,001$ ).

Показатели стимулированного НСТ-теста у крыс, не подвергнутых болевому воздействию (контрольная группа):

Стимулированный НСТ-тест в течение всего эксперимента остается без статистически значимых отклонений от контрольных значений.

Показатели стимулированного НСТ-теста у животных, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{HCT_{ст}} = 108,2$  ед.,  $Min - 98,2$  ед.,  $Max - 113,7$  ед., ( $Q_{0,25} = 100,8$  ед.;  $Q_{0,75} = 113,5$  ед.)

Через 2 минуты после аллогенного воздействия:

$Me_{HCT_{ст}} = 114,9$  ед.\*,  $Min - 91,2$  ед.,  $Max - 119,9$  ед., ( $Q_{0,25} = 111,1$  ед.;  $Q_{0,75} = 118,2$  ед.)

Через 30-60 минут после острой соматической боли:  $Me_{HCT_{ст}} = 176,7$  ед.,  $Min - 93,1$  ед.,  $Max - 240,5$  ед., ( $Q_{0,25} = 108,0$  ед.;  $Q_{0,75} = 213,2$  ед.)

Через 120-180 минут после острой соматической боли:  $Me_{HCT_{ст}} = 129,9$  ед.\*\*\*,  $Min - 107,1$  ед.,  $Max - 170,1$  ед., ( $Q_{0,25} = 109,4$  ед.;  $Q_{0,75} = 156,4$  ед.)

У старых животных после болевого воздействия наблюдалась лишь тенденция ( $p < 0,1$ ) к увеличению значений спонтанного НСТ-теста.

Показатели коэффициента микробицидности у животных, не подвергнутых аллогенному воздействию (контрольная группа):

$Me_{KM} = 1,47$ ,  $Min - 1,39$ ,  $Max - 1,53$ , ( $Q_{0,25} = 1,44$ ;  $Q_{0,75} = 1,52$ ).

Через 2 минуты после болевого воздействия:

$Me_{KM} = 1,59$ \*\*\*,  $Min - 1,57$ ,  $Max - 1,64$ , ( $Q_{0,25} = 1,58$ ;  $Q_{0,75} = 1,61$ ).

Через 30-60 минут:  $Me_{KM} = 1,68$ \*\*\*,  $Min - 1,58$ ,  $Max - 1,84$ , ( $Q_{0,25} = 1,64$ ;  $Q_{0,75} = 1,79$ ).

Через 120-180 минут:  $Me_{KM} = 1,31$ \*\*\*,  $Min - 1,00$ ,  $Max - 1,42$ , ( $Q_{0,25} = 1,23$ ;  $Q_{0,75} = 1,35$ ).

У старых животных активность кислородзависимых механизмов микробицидности в течение часа возрастает, после чего падает, ее значения существенно ниже контрольных показателей. Во всех случаях  $p < 0,001$ , при этом реакция быстро истощаема.

Нанесение болевого раздражения старым крысам сопровождается вовлечением факторов врожденного иммунитета не однонаправленно. Кислородзависимая микробицидность нейтрофилов, СЗ компонент комплемента,  $\alpha$ -дефензины вовлекаются в аллогенный процесс быстро и медленно угасают. Активности лизоцима, содержание СРБ нарастают

медленно, но быстро снижаются. В целом для реакции характерен инертный характер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточность сведений о нейроиммунноэндокринных механизмах влияния острой кратковременной соматической боли в онтогенетическом аспекте, потребность в обобщении и трактовке механизмов вовлечения факторов врожденного иммунитета (лизоцима, С-реактивного белка, С3 компонента комплемента,  $\alpha$ -дефензинов, метаболической активности нейтрофилов) в долорогенный процесс обосновывает целесообразность исследования болевого воздействия в возрастном аспекте для построения концептуальных основ, позволяющих объяснить нюансы механизмов реагирования на боль в зависимости от возраста. Развитие этого нового научного направления позволит понять особенности реакции врожденных факторов защиты организма и их роль в механизме формирования острой соматической локализованной боли

Для этого следует в начале, обобщить выявленные нами возрастные особенности реакции, свойственные только каждому конкретному периоду онтогенеза. А затем, уже, используя накопленный в литературе материал о нейроэндокринной регуляции функций и о взаиморегуляторных влияниях отдельных факторов врожденного иммунитета друг на друга, сформулировать теоретические основы включения врожденного иммунитета в механизмы долорогенного процесса.

Исследованиями показано, что *новорожденные животные* воспринимают болевое раздражение. Они реагируют на него общедвигательной реакцией, не сопровождающейся вокальным компонентом.

Особенности восприятия болевого раздражения новорожденными особями заключается в том, что в течение всего эксперимента практически полностью отсутствует реакция со стороны лизоцима, С-реактивного белка, С3 компонента комплемента. При этом уровень лизоцима превосходит вдвое содержание лизоцима у взрослых животных и остается высоким и неизменным после аллогенного воздействия. У новорожденных крыс высокий уровень лизоцима является следствием его постоянного пополнение за счет регулярного поступления молозива, а затем и молока матери (Подгорбунских Т.В., 2005; Воронцов И.М., Мазурин А.В., 2009; Lac G., 2001; Ganz S. et al., 2018).

Достаточно выражена реакция со стороны дефензина- $\alpha$ , поскольку уже через 2 минуты после воздействия его содержание возрастает на 40%, реакция весьма нестойкая, в течение двух часов содержание  $\alpha$ -дефензина не только достигает исходных значений, но и оказывается ниже их.

Исследование метаболической активности нейтрофилов продемонстрировало усиление оксидантной биоцидности клеток через 30-60 минут, она в дальнейшем достоверно снижалась до значений ниже контрольных. В условиях антигенной нагрузки *in vitro* сразу после долорогенного воздействия наблюдалась выраженная активация кислородзависимого метаболизма клеток, после чего

она постепенно снижалась и к концу эксперимента достигала контрольных значений. Активация нейтрофилов коррелирует со всплеском уровня содержания  $\alpha$ -дефензина в крови, увеличение содержания  $\alpha$ -дефензина у новорожденных крысят следует связывать как минимум с двумя обстоятельствами: во-первых, - с увеличением метаболической активности нейтрофилов, а во-вторых, - с увеличением их количества под влиянием стимула, как продуцентов  $\alpha$ -дефензина. Известно (Воронцов И.М., Мазурин А.В., 2009), что даже незрелые нейтрофилы (на стадии миелоцитов) способны продуцировать  $\alpha$ -дефензин, таким образом, участвуя в ответе на электроболевое раздражение, вместе со зрелыми формами, усиленно мигрируя из костного мозга в кровь. На возникающий вопрос относительно того, почему же сходным образом не нарастает уровень лизоцима, то, по-видимому, причиной этого может быть достаточно высокий его базальный уровень, и по механизму обратной связи это приводит к сдерживанию его дальнейшей продукции.

Таким образом, у новорожденных крыс вступают в долорогенный процесс нейтрофилы и гуморальные факторы, источником которых они являются. При этом наблюдаемая реакция нестойкая и быстро истощаема.

Участие в аллогенном процессе СРБ и СЗ у новорожденных крысят не обнаружено.

*У прозревших, 12-15-ти дневных* крыс, обнаруживается достаточно мозаичная картина. В частности, базальный уровень активности лизоцима у них самый низкий среди всех изученных возрастных групп ( $Me=0,011$  ед.), что соответствует данным литературы (Evans S.E., Tuvin M.J., Dickey V.F., 2010), возможно, это результат того, что прозревшие крысята уже самостоятельно принимают пищу, грудное вскармливание у них сведено к минимуму.

Сходный характер изменений выявлен при анализе содержания СЗ, которое было исходно более низким, чем у новорожденных, и в условиях эксперимента не претерпевало изменений. Следует сослаться на монографию Д.К. Новикова и В.И. Новиковой, в которой они указывают на то, что в раннем онтогенезе на нейтрофилах рецепторов к СЗ-компоненту комплемента значительно меньше, чем в более позднем онтогенезе (Новиков Д.К., Новикова В.И., 1996). Если нет в достаточном количестве акцептора СЗ компонента комплемента, то и изменятся его уровень существенно не будет, тем более на фоне низкого содержания

Интерес вызывает двухфазный характер изменения СРБ у прозревших животных: через 30 минут после болевого воздействия количество СРБ падает до минимума, а затем возрастает и к концу эксперимента достигает уровня, в три раза, превышающего контрольные значения.

Реакция на аллогенный стимул обнаружена и у  $\alpha$ -дефензина: его содержание в крови нарастает через 2 минуты, а в последующем - постепенно снижается, не достигая, контрольных значений.

У прозревших крыс при болевом раздражении оксидазная биоцидность нейтрофилов не изменяется. При антигенной нагрузке *in vitro* значение

стимулированного НСТ-теста на болевое раздражение возрастают. Это увеличение хоть и менее интенсивное, чем у новорожденных животных, но зато более продолжительно.

Для СРБ, как для фактора врожденного иммунитета нелейкоцитарного происхождения, регистрируется двухфазная выраженная и статистически подтвержденная реакция.

По достижении возраста прозрения у крыс расширяется диапазон реагирования факторов врожденного иммунитета на боль, при этом достаточно противоречив вектор ответных реакций, степень его выраженности и стабильности.

У *1-месячных животных* зарегистрировано вовлечение в аллогенный процесс всех факторов врожденного иммунитета: реакции каждого из них индивидуальны, одни отличаются высокой лабильностью и сменой направления, другие – стабильны и предсказуемы в своем развитии. Так фоновая активность лизоцима сопоставима с таковой у взрослых особей, но в отличие от них реакция активации непродолжительна и через полчаса не только угасает, но и снижается ниже контрольного уровня и только через два часа сменяется статистически высокозначимым новым всплеском активности.

Характер реагирования СРБ на аллогенное раздражение практически тождественен с реакцией лизоцима. Отличие лишь в том, что снижение содержания белка продолжается медленно и достигает своего минимума не через полчаса, а через час, а далее начинается возрастание его содержания с максимумом через 3 часа.

Выявлено также, что у контрольных 1-месячных животных содержание СЗ выше, чем у новорожденных и прозревших, но уже через 2 минуты содержание СЗ падает после болевого воздействия. Различие с контрольными значениями высоко значимо, но уже через 1 час показатели возвращаются к исходным и сохраняются на таком уровне до конца эксперимента.

Со стороны  $\alpha$ -дефензинов отмечается также весьма лабильный и противоположно направленный ответ, он носит двухфазный характер: в ранние сроки после болевой атаки содержание  $\alpha$ -дефензина удваивается, в течение первого часа - достоверно снижается, не достигая, однако, контрольных значений ( $p < 0,01$ ), а затем вновь возрастает.

При оценке кислородзависимого метаболизма нейтрофилов 30-ти дневных крыс, установлено, что после болевой стимуляции его показатели существенно возрастают относительно интактных животных и достигают максимума спустя 1 час от начала эксперимента, после чего выраженность оксидантной биоцидности начинает уменьшаться. Однако в условиях антигенной нагрузки *in vitro* показатели реагируют на болевое раздражение практически сразу же, что свидетельствует о ранней и резкой активации метаболической активности нейтрофилов. В течение второго часа реакция несколько угасает, но не достигает контрольных значений до конца эксперимента, так и оставаясь по своим параметрам достоверно выше контрольных цифр.

Судя по коэффициенту микробицидности, она не столь определена в своей динамике как спонтанный и стимулированный НСТ-тест. После умеренного прироста коэффициент микробицидности падает, после чего вновь нарастает, но это прирост не столь существенен как в первой волне.

Описанная картина свидетельствует о том, что к месячному возрасту система врожденного иммунитета у крыс созревает до такой степени, когда на раздражение она реагирует комплексно.

Однако ответ не характеризуется четкой определенностью, отмечается мозаичность, раздражение вызывает реакцию, характеризующуюся нестабильностью, колебанием показателей.

*У половозрелых животных* реакция изучаемых факторов врожденного иммунитета отличается своей выраженностью и однонаправленностью, за исключением лизоцима и С-реактивного белка, изменения которых находятся в противофазе. Так через 2 минуты после болевого воздействия у взрослых животных лизоцим увеличивает свою активность вдвое, к 30-й минуте происходит снижение активности, не достигающее уровня контроля, однако уже через час активность лизоцима оказывается ниже, чем в исходном состоянии, а через 2 часа - достигает своих минимальных значений и сохраняет их до конца эксперимента.

Характер изменения содержания С-реактивного белка совершенно противоположный: в течение часа после болевого воздействия его содержание достаточно стабильно, к двум часам – концентрация СРБ падает, после чего начинает вновь расти и достигает максимума. Возможным объяснением наблюдаемого снижения содержания СРБ при острой соматической боли может быть установленный ранее факт о том, что боль активизирует метаболическую активность фагоцитов (Алексеева Н.С., 2009), вследствие чего возможен фагоцитоз молекул СРБ, как белка, участвующего в опсонизации, с последующим расщеплением его протеазами фагоцитов в процессе переваривания. В то же время наблюдаемое увеличение содержания СРБ может быть результатом активации его биосинтеза интерлейкинами, в особенности ИЛ-6, уровень которого существенно возрастает после болевого воздействия (Овсянников В.Г. и др., 2012).

Концентрация СЗ прогрессивно снижается вплоть до конца мониторинга, тогда как содержание противомикробного белка  $\alpha$ -дефензина в первые минуты после болевого воздействия двукратно возрастает, а в последующем снижается, достигая минимума в течение 1 часа и сохраняется на таком уровне в последующем.

В данной возрастной группе коэффициент микробицидности как интегральный показатель свидетельствует о том, что вслед за болевым стимулом наступает увеличение биоцидной активности нейтрофилов, которая сохраняется в течение часа, а затем падает ниже контрольных значений.

Таким образом, характерным для взрослых половозрелых животных является участие механизмов врожденного иммунитета в реагировании на острую

соматическую боль, характеризующихся однофазностью и выраженностью в каждой выборке экспериментов.

*У старых животных* в ответ на болевое раздражение активность лизоцима у старых животных возрастает не сразу, а только после раннего (первые 30 минут) падения его активности. После чего возрастает и продолжает оставаться повышенной до конца наблюдений. Наряду с этим выявлена отчетливая тенденция к снижению СЗ, достигающая статистически значимого минимума лишь к концу мониторинга.

Несмотря на факт четкого реагирования дефензина- $\alpha$  на боль, выраженность реакции оказывается меньшей, чем у взрослых животных, а динамика представлена возрастанием содержания в крови на ранних этапах с последующим снижением, не достигающим исходного уровня.

Определение биоцидной активности нейтрофилов с использованием интегрального показателя – КМ, выявила вполне определенную картину реагирования, а именно, в течение часа после болевого воздействия микробицидность изучаемых клеток возрастает, но реакция не носит стойки характер. К концу третьего часа наблюдения она истощается настолько, что по своим значениям оказывается существенно ниже контрольных значений.

Таким образом, краткий обзор результатов исследования факторов врожденного иммунитета в механизме острой соматической боли в онтогенезе позволяет аргументировано констатировать особенности их реагирования.

Во-первых, не все факторы врожденного иммунитета вовлекаются в аллогенный процесс сразу после рождения особей, а лишь по мере их взросления. Интенсивность ответа так же зависит от возраста.

Во-вторых, на ранних этапах онтогенеза остаются нечувствительными к аллогенному воздействию, либо слабо реагируют на него, гуморальные факторы врожденного иммунитета (лизоцим, дефензин- $\alpha$ , СЗ-компонент комплемента), тогда как клетки (нейтрофилы) обретают в аллогенном процессе состояние повышенной метаболической активности.

В-третьих, активное включение в аллогенный процесс всех изученных гуморальных факторов врожденного иммунитета наступает у крыс в 1-месячном возрасте.

В-четвертых, реакция изученных факторов врожденного иммунитета в месячном возрасте отличается своей лабильностью и неустойчивостью.

В-пятых, у старых животных отмечается как снижение показателей ответа со стороны исследуемых факторов врожденного иммунитета, так и инертность развертывания реакции и ее нивелирования, а по отношению к лизоциму и СРБ – наблюдается некоторая парадоксальность на уровне развертывания реакции: там, где у более молодых особей, показатели возрастают, у старых снижается и наоборот.

Анализируя представленные обобщения в целом, следует заключить, что острая кратковременная соматическая боль индуцирует необходимое для реализации защитных функций изменение продукции таких факторов врожденного иммунитета, как лизоцим, СРБ, СЗ,  $\alpha$ -дефензины, а также

изменение метаболической активности нейтрофилов с особенностями, свойственными этапам онтогенеза.

Все это в совокупности дает возможность выделить наиболее общие формы реагирования факторов врожденного иммунитета и, преломляя результаты через известные механизмы общей регуляции, опосредованные нейроиммунноэндокринными взаимодействиями построить концептуальную основу особенностей вовлечения факторов врожденного иммунитета в механизм аллогенный процесс.

Сделанное обобщение характеризует онтогенетические особенности реакции факторов врожденного иммунитета в механизме острой соматической бол, но отнюдь не объясняет механизм их формирования.

Построение теоретических основ участия факторов врожденного иммунитета в механизме острой соматической боли, возможно, только в контексте нейроиммунноэндокринных взаимоотношений. Сегодня ни у кого не возникает сомнения в диалектическом единстве механизмов нейрогенной, эндокринной и иммунной природы в поддержании внутреннего гомеостаза целостного организма.

Тройственная общность систем этим не ограничивается. Хорошо известна роль цитокинов (интерлейкинов, лимфокинов) в регуляции иммунитета. По сути, последние хоть и являются продуктами биосинтеза клеток, участвующих в реакциях иммунитета, обладают свойствами гормонов, обеспечивают ауто- и паракринную регуляцию в нашем случае врожденного иммунитета, более того придают ему воспалительный профиль. Признание воспалительного профиля аллогенного процесса побудило исследовать ряд ключевых цитокинов. Ниже в таблице приводятся результаты исследования широкого профиля цитокинов и их сопоставление с динамикой факторов врожденного иммунитета (таблица 1).

Приведенное выше обобщение свидетельствует о том, что вне зависимости от возраста, животные закономерно реагируют на аллогенный стимул увеличением активности лизоцима в крови, повышением содержания СРБ и  $\alpha$ -дефензинов, активацией метаболической активности нейтрофилов, снижением содержания СЗ. Частично исключение составляют гуморальные факторы в раннем постнатальном периоде. Вскрытые закономерности имеют особенности формирования ответа во времени, скорости и интенсивности его. Механизм боли, по крайней мере, его инициальный фрагмент, тождественен стрессу. В ответ на аллогенное раздражение выделяются гормоны стресс и прежде всего катехоламины, а также глюкокортикоиды.

На модели эксперимента, используемой нами, ранее было показано, что уже через 2 минуты после нанесения болевого стимула на периферии обнаруживается увеличение содержания адреналина и норадреналина, соотношение которых зависит от возраста животных (Зайнаб А.М., 1995).

**Таблица 1** – Регуляторы и факторы врожденного иммунитета в динамике аллогенного процесса у половозрелых животных

Наименование	Через 2 минуты после болевого воздействия	Через 30-60 минут после болевого воздействия	Через 120-180 минут после болевого воздействия
ИЛ-1	Резко возрастает	Несколько снижается, оставаясь высоким	Вновь возрастает
ИЛ-2	Сохраняется N	Резко возрастает	Несколько снижается
ИФН- $\gamma$	Снижение	Существенный подъем	Снижение, но не до нормы
ФНО- $\alpha$	Некоторое повышение	Некоторое повышение	Значительное повышение
ИЛ-4	Снижение	Повышение	Снижение ниже нормы
ИЛ-10	Снижение	Возврат к норме	Норма
ИЛ-6	Снижение	Норма	Значительное повышение
Лизоцим	Повышение активности	Снижение, но не до нормы	Снижение ниже нормы
СРБ	Сохраняется N	Снижение	Увеличение
С3 компонент комплемента	Снижение	Сохранение на низком уровне	Сохранение на низком уровне
Дефензины- $\alpha$	Повышение	Возврат к норме	Норма
КМ	Возрастает	Несколько снижается	Приближается к норме

Электрофизиологический анализ дает основание считать, что раздражение рецепторного поля направляет информацию по восходящим путям в кору головного мозга (этим обеспечивается перцепция боли), оттуда в гипоталамус, его адренергические структуры, а возбуждение, возникшее в гипоталамусе, транслируется на периферию. При этом электрофизиологический анализ последнего десятилетия показал, что активация структур мозга, обеспечивающих контроль вегетативных функций и в первую очередь гипоталамуса, совпадает с активацией нейтрофильных гранулоцитов (Степанова Е.С., 2010).

Помимо нейрогенного норадреналина, в кровь из мозгового вещества надпочечников поступает адреналин и норадреналин. Они находят свои мишени и события развиваются по классическим канонам стресса.

Одним из объектов приложения являются нейтрофилы, они экспрессируют как альфа- так и бета-адренорецепторы (Heumann D., Visher T.Z., 1988). Позднее этот факт был многократно подтвержден (Scanzano A., Cosentino M.,

2015; Nicholls A.J. et al., 2018), причем показано, что на нейтрофилах отсутствуют  $\alpha_2$ -адренорецепторы (Ian Herrera-García A.M. et al., 2014).

Изучению функционального назначения  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов нейтрофилов посвящено обширное исследование, Ю.И. Шиловым с сотрудниками (2000-2017). Используя агонисты, либо медикаментозно блокируя  $\beta$ -адренорецепторы Ю.И. Шилов доказывает, что через  $\alpha$ -адренорецепторы повышается фагоцитарная активность нейтрофилов, их метаболический потенциал. Шилов Ю.И., Орлова Е.Г. (2000) расширили сформулированное ранее представление о регуляторной роли  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов фагоцитирующих клеток (Shilov J.I., Orlova E.G., 2003).

Считается, что  $\beta$ -адренорецепторы, преобладающие в общей популяции адренорецепторов (Barbieri A. et al., 2020), участвуют в снижении микробицидного потенциала фагоцитов (Ланин Д.В., Шилов Д.В., 2006) с последующей их функциональной активацией (Шилов Д.Ю., Черешнев В.А., 2011). Между тем образующиеся при активации фагоцитов активные формы кислорода способны повреждать собственные ткани (Донцов В.И. и др., 2006; Коваленко Е.И., Семенова Г.Н., Черенкевич С.Н., 2007; Гудков С.В., 2012; Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С., 2015).

$\beta$ -адренорецепторы опосредуют лимитирующий эффект, который необходим для предотвращения повреждающего эффекта (Musgrave Ian, Sefert R., 1994; Качина И.И., Шилов Ю.И., Шилов Д.Ю., 2012).

В то время как блокада  $\beta$ -адренорецепторы вызывает активацию фагоцитов (Шилов Д.Ю., Черешнев В.А., 2011), введение агонистов  $\beta$ -адренорецепторов позволило обнаружить супрессивный эффект в виде снижения активности нейтрофилов (Качина И.И., Шилов Ю.И., Шилов Д.Ю., 2012).

С позиций изложенного можно объяснить увеличение активности лизоцима нейтрофилов, увеличение содержания  $\alpha$ -дефензина в периферической крови и увеличение продукции активных форм кислорода нейтрофилами в ответ на болевое раздражение. В динамике экспериментов во всех случаях отмечается различное по выраженности снижение изученных параметров вслед за резким подъемом в ответ на кратковременное болевое раздражение, и в основе наблюдаемого снижения лежит вторичная активация  $\beta$ -адренорецепторов нейтрофилов (Качина И.И., Шилов Д.Ю., Шилов Ю.И., 2012).

Из общей закономерности выпадает реакция лизоцима на острую соматическую боль у новорожденных особей, что может быть связано с избытком лизоцима в крови животных, поступившим с молозивом и молоком матери при вскармливании. Высокие концентрации лизоцима по механизму обратной связи репрессируют выработку лизоцима нейтрофилами, эффект еще и обусловлен неполноценной функциональной состоятельностью нейтрофилов в этом возрасте (Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В., 2012).

Таким образом, мы трактуем активацию лейкоцитзависимых факторов врожденного иммунитета как следствие реакции симпатoadреналовой системы в механизме боли и раздражение катехоламинами адренорецепторов

нейтрофилов (в нашем случае) с последующей передачей сигнала внутрь клетки и формированием описанного ответа (рисунок 7).

Полагаем, что инициальный путь вовлечения в аллогенный процесс нейтрофилнезависимых (по происхождению) факторов врожденного иммунитета тождественен вышеописанному. Боль активирует симпатoadреналовую систему и далее формируется шлейф событий, приводящих к активации СРБ и С3 компонента комплемента.



**Рисунок 7** – Принципиальная схема активации лизоцима, кислородзависимой микробицидности нейтрофилов, увеличения содержания  $\alpha$ -дефензина при острой соматической боли

Что касается СРБ у животных всех возрастных групп, то для него характерно снижение содержания в периферической крови с последующим подъемом уровня через 2-3 часа от начала эксперимента. Увеличение содержания СРБ в крови происходит под влиянием провоспалительного цитокина – ИЛ-6 на клетки-продуценты СРБ (гепатоциты) (Nehring S.M. et al., 2020; Nehring S.M. et al., 2020). В свою очередь индуктором ИЛ-6 считается ИЛ-1 $\beta$  (Serinçes Akkeseci N. et al., 2019), а также интерес представляет тот факт, что уже через две

минуты после болевого раздражения в крови подопытных животных повышается уровень ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 (Алексеев В.В., 2008; Овсянников В.Г. и др., 2012).

Таким образом, выстраивается логическая цепь:

боль  $\rightarrow$  КА  $\rightarrow$  ИЛ-1  $\rightarrow$  ИЛ-6  $\rightarrow$  СРБ $\uparrow$ .

Выявленное снижение содержания ключевого компонента системы комплемента - С3 можно также считать следствием активации врожденного иммунитета, при котором идет активация компонентов комплемента и происходит расщепление субстрата на С3а- и С3b-фрагменты, играющих важную роль в фагоцитарной функции нейтрофилов.

Как это возможно без антигенного раздражения? Наша концепция исходит из доказанного факта возможности гидролитического расщепления С3 протеазами: трипсином, плазмином, лизосомальными ферментами (Атаман А.В., 2000), фактором Хагемана и, особенно, калликреин-кининовой системой - ККС (Шевлюгин Е.А., Ханин М.А., 2012), как триггерный механизм запуска основных протеолитических систем крови: комплемента, гемокоагуляции, фибринолиза (Ходасевич Л.С. и др., 2019).

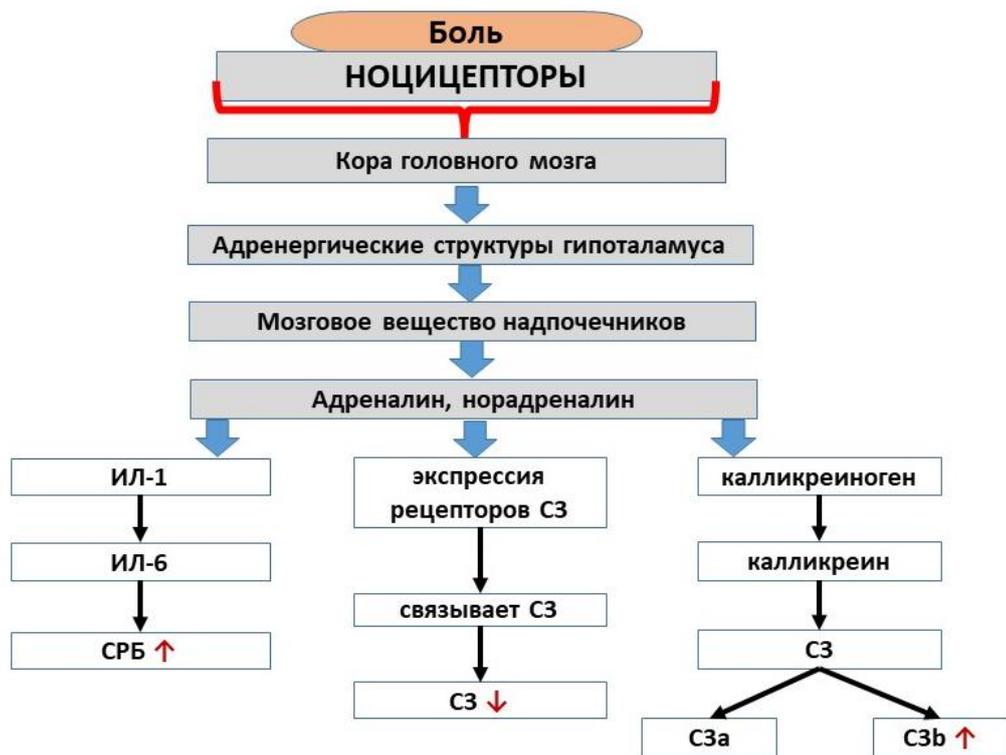
Исходя из того, что адреналин активирует калликреин-кининовую систему, запуская каскад реакций, где калликреиноген превращается в калликреин (Георгиева С.А., Головченко В.М., Пучиньян Д.М., 1983; Киричук В.Ф., 1989), способный разрушать С3- компонент комплемента (Бельтюков П.П., Симкина Н.Б., 2000), можно логично сформулировать цепь активации С3 компонента комплемента:

боль  $\rightarrow$  адреналин  $\rightarrow$  калликреиноген  $\rightarrow$  калликреин  $\rightarrow$  С3  $\rightarrow$  С3а  
 $\searrow$  С3b $\uparrow$

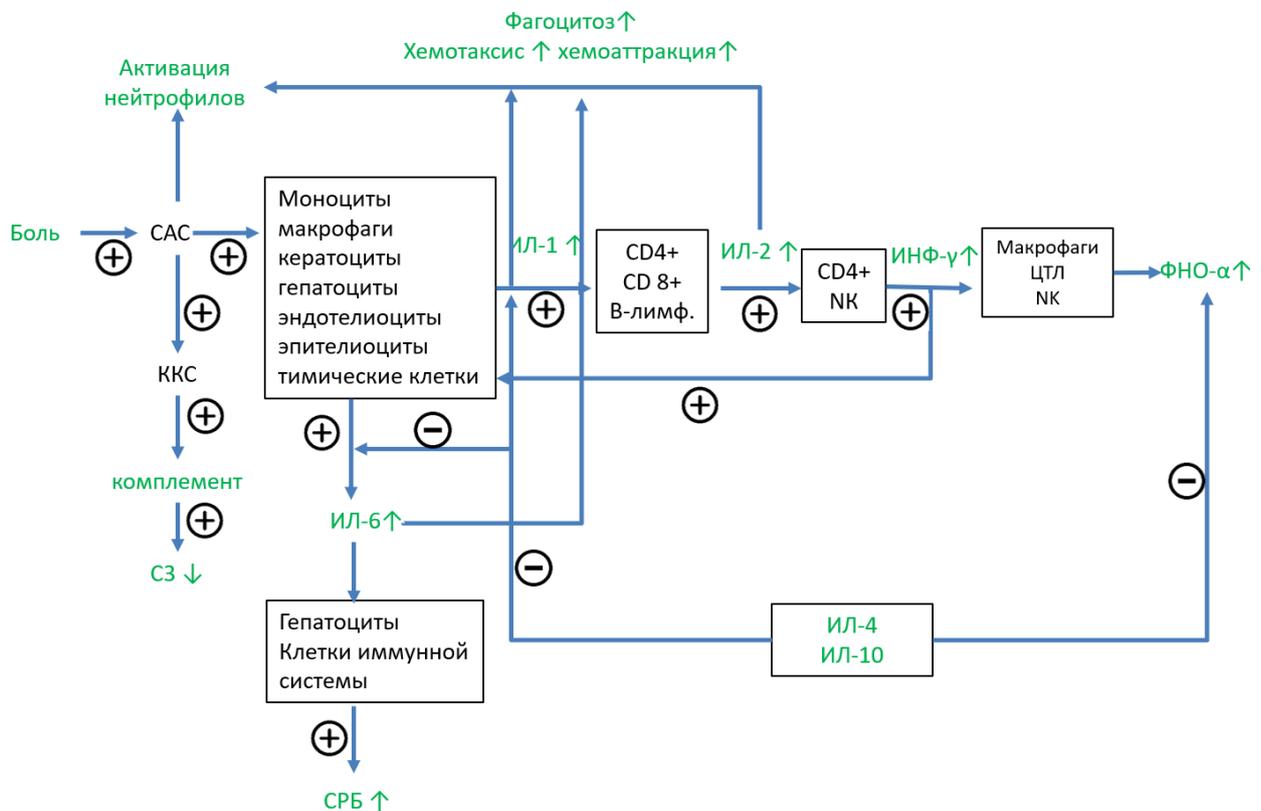
На нейтрофилах присутствуют рецепторы к С3 компоненту комплемента (Hamad O.A. et al., 2015). При активации нейтрофилов увеличивается экспрессия этих рецепторов. Отсюда становится понятным еще один механизм снижения уровня С3 как показатель вовлечения этой фракции в аллогенный процесс

Позже были обнаружены коррелятивные связи между активностью комплемента и биосинтезом СРБ (Бельтюков П.П., Азовцева Е.А., 2012; Бельтюков П.П. и др., 2014) (рисунок 8).

Сопоставление динамики изменения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли, результатов исследования активности цитокинов и данных литературы нами предложена интегральная схема, отражающая цепь причинно-следственных взаимоотношений от боли как таковой до реакции изученных факторов врожденного иммунитета (рисунок 9).



**Рисунок 8** – Принципиальная схема активации С-реактивного белка и С3 компонента комплемента при острой соматической боли



**Рисунок 9** – Схема участия цитокинов в регуляции факторов врожденного иммунитета (зеленым цветом обозначены результаты наших исследований, черным цветом – данные литературы)

Изложенный материал дает основание утверждать, что острая кратковременная соматическая боль вовлекает в процесс факторы врожденного иммунитета, характер ответной реакции манифестирует проявление адаптивных возможностей организма в условиях стресса.

Краткосрочный характер ответа позволяет расценивать его как эффект превентивной активации гуморальных и клеточных факторов (из числа изученных) врожденного иммунитета в долорогенный процесс. Реакция быстро сворачивается, т.к. нет реального подкрепления ее антигенной агрессией, тем не менее, демонстрирует, что система вполне лабильна и готова к полномасштабному ответу.

При этом обнаруженный характер ответа весьма универсален и более или менее характерен для всех возрастных групп экспериментальных животных.

Достаточно широкий диапазон исследуемых факторов позволяет предположить, что вся система врожденного иммунитета приходит в движение в ответ на аллогенное раздражение. Оно выступает для нее триггерным стимулом, следствием которого является краткосрочная мобилизация механизмов противостояния, объективно обеспечивающих защиту организма от потенциальных носителей генетически чужеродной информации.

## **ВЫВОДЫ**

1. При острой кратковременной соматической боли вовлекаются неспецифические врожденные гуморальные и клеточные механизмы защиты

2. Степень выраженности вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли зависит от возраста подопытных животных.

3. У новорожденных животных в механизме формирования острой соматической боли превалируют активация кислородзависимой микробицидности нейтрофилов крови и  $\alpha$ -дефензина. Остальные факторы, из числа изученных, в активации не участвуют.

4. У прозревших животных формирование острой соматической боли характеризуется краткосрочной, слабовыраженной активацией кислородзависимой микробицидности нейтрофилов, выраженным увеличением содержания  $\alpha$ -дефензинов и С-реактивного белка в крови. Остальные изучаемые факторы в реакции не участвуют.

5. У животных месячного возраста при формировании острой соматической боли вовлекаются все факторы врожденного иммунитета из числа изученных. Реакция носит нестойкий характер. Активность лизоцима, содержания  $\alpha$ -дефензинов в периферической крови и кислородзависимой микробицидности нейтрофилов носит двухфазный характер. Высокий уровень С-реактивного белка сохраняется в течение всего эксперимента.

6. У взрослых животных при острой соматической боли вовлекаются все факторы врожденного иммунитета из числа изученных. Реакция активации быстро формирующаяся и постепенно угасающая, за исключением СРБ, уровень которого увеличивается к концу эксперимента.

7. Формирование острой соматической боли у старых животных характеризуется вовлечением факторов врожденного иммунитета в аллогенный процесс. Характерной особенностью является инертность развития ответа и его быстрая истощаемость.

8. Расширение диапазона реагирования изученных факторов врожденного иммунитета наступает по мере взросления животных. На ранних этапах онтогенеза превалируют лишь клеточные механизмы защиты, которые в последующем подкрепляются гуморальными.

9. Активация факторов врожденного иммунитета в ответ на острую кратковременную соматическую боль есть превентивная тренировка и критерий готовности системы к отражению возможной антигенной (инфекционной) атаки.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Комплексная оценка факторов врожденного иммунитета, оказывающих неблагоприятное воздействие на возможное развитие бактериальных осложнений у лиц, находящихся в критических состояниях.

2. Ранняя диагностика в развитии бактериальных осложнений у лиц, находящихся в критических состояниях (исследование  $\alpha$ -дефензинов и НСТ-тест).

3. Прогнозирование исхода бактериальных осложнений у лиц, находящихся в критических состояниях (изучение микробицидной активности нейтрофилов)

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации лежат в плоскости дальнейшего изучения сигнально-мобилизационной функции острого долорогенного сигнала в онтогенезе в зависимости от его вида и возможности превентивной активации механизмов адаптивного иммунитета.

В частности, предполагается исследовать CD-4/CD-8, широкий спектр цитокинов как регуляторов иммунного ответа, его перехода с врожденного на адаптивную форму. Отдельно внимание будет уделено растворимым рецепторам.

### **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. \*Бойченко, А.Е. Особенности изменения миелограммы и синтетической активности клеток костного мозга при острой соматической боли в препубертатном возрасте / А.Е. Бойченко, В.В. Алексеев, Н.С. Алексеева // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т.9, №3. – С. 265-266.

2. \*Овсянников, В.Г. Особенности реакции системы белой крови на острую висцеральную боль / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, Н.С. Алексеева // Боль. – 2009. – № 4 (25). – С. 15-18.

3. Сравнительный анализ изменений лейкоцитарной формулы при острой соматической и висцеральной боли / **В.В. Алексеев**, П. Гаевая, Н. Варламова [и др.] // Аннотации докладов и материалов 63-й Итоговой научной конференции молодых ученых. – Ростов-на-Дону, 2009. – С. 77.

4. Функционально-метаболические сдвиги в лейкоцитах при острой боли / Н.С. Алексеева, **В.В. Алексеев**, С. Себастиан [и др.] // Материалы III Международного молодежного конгресса. – Санкт-Петербург, 2009. – С.163-164.

5. Онтогенетические показатели фагоцитоза и его расчетных коэффициентов у крыс при острой соматической боли / **В.В. Алексеев**, А.С. Бояренева, Ю.Ю. Мосиенко [и др.] // Материалы III Международного молодежного конгресса. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 221-222.

6. Возрастные особенности лейкоцитарной реакции периферической крови белых крыс при острой соматической боли / **В.В. Алексеев**, Н.В. Бондаренко, Е.И. Пелогейна [и др.] // Материалы III Международного молодежного конгресса. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 222.

7. Овсянников, В.Г. Возрастные особенности фагоцитарной реакции при острой боли у крыс в первый месяц постнатального онтогенеза / В.Г. Овсянников, **В.В. Алексеев**, Н.С. Алексеева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 2. – С.159-161.

8. Механизмы нарушения фагоцитарной активности лейкоцитов при острой соматической боли в препубертатном периоде / В.Г. Овсянников, **В.В. Алексеев**, Н.С. Алексеева [и др.] // Российский журнал боли. – 2010. – №1 (26). – С.11-14.

9. Структурно-функциональные изменения в системе лейкоцитов при острой соматической боли в раннем постнатальном онтогенезе / **В.В. Алексеев**, Н.А. Варламова, Н.А. Асламазова [и др.] // XVI Межгородская конференция молодых ученых. – Санкт-Петербург, 2010. – С.14.

10. Особенности фагоцитарной активности лейкоцитов при острой боли / **В.В. Алексеев**, Н.С. Алексеева, С. Себастиан [и др.] // XVI Межгородская конференция молодых ученых. Актуальные проблемы патофизиологии. – Санкт-Петербург, 2010. – С.18.

11. Бойченко, А.Е. Сравнительно-возрастной анализ реакции системы лейкоцитов в первый месяц постнатального онтогенеза в динамике острой соматической боли / А.Е. Бойченко, **В.В. Алексеев** // Материалы 5-ой научной сессии РостГМУ. – Ростов-на-Дону, 2010. – С.180-182.

12. Онтогенетические аспекты изменения цитокинового спектра крови при острой соматической боли / **В.В. Алексеев**, М. Акбаева, А.А. Кутузова [и др.] // 64-я итоговая научная конференция молодых ученых. Материалы конференции. – Ростов-на-Дону, 2010. – С. 351-352.

13. Механизмы обеспечения микробицидности лейкоцитов при острой боли / **В.В. Алексеев**, Н.С. Алексеева, Р. Йадав [и др.] // 64-я итоговая научная конференция молодых ученых. Материалы конференции. – Ростов-на-Дону, 2010. – С. 345-346.

14. \*Алексеев, В.В. Качественные и количественные изменения фагоцитоза при острой боли у крыс разного возраста / В.В. Алексеев, Азатян А.А., Кутузова А.А. // Вестник РГМУ. – 2011. – № S1. – С. 299.
15. \*Алексеев, В.В. Онтогенетические изменения цитокинового спектра крови при острой соматической боли / В.В. Алексеев, Ю.В. Ефременко, А.А. Кутузова // Вестник РГМУ. – 2011. – № S1. – С. 398.
16. Алексеев, В.В. Возрастные особенности лейкоцитарной реакции периферической крови, костного мозга и фагоцитарной активности лейкоцитов у белых крыс при острой соматической боли / В.В. Алексеев, Н.А. Асламазова, А.А. Кутузова // Материалы XVII Межгородской конференции молодых ученых Актуальные проблемы патофизиологии. – Санкт-Петербург, 2011. – С.20-21.
17. Изменение уровня сывороточного лизоцима и общего количества лейкоцитов при острой соматической боли у крыс первого месяца жизни / В.В. Алексеев, Н.А. Варламова, Н.С. Алексеева [и др.] // Материалы XVII Межгородской конференции молодых ученых Актуальные проблемы патофизиологии. – Санкт-Петербург, 2011. – С.30-31.
18. Возрастные особенности лейкоцитарной реакции периферической крови, цитокинового спектра и костного мозга белых крыс при острой соматической боли / В.В. Алексеев, Я.И. Галимова, А.А. Кутузова [и др.] // Материалы IV Международного молодежного конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения-2011». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 386.
19. Цитокины ургентных состояний / В.В. Алексеев, А.А. Швецов, Н.С. Алексеева [и др.] // Материалы IV Международного молодежного конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения-2011». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 386.
20. \*Цитокиновая активность при заболеваниях, сопровождающихся острой болью / В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, В.В. Алексеев [и др.] // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 13, Вып. 10. – С. 35-41.
21. \*Онтогенетические особенности изменения фагоцитарной активности лейкоцитов при острой боли / В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, Н.Е. Николаев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5846>.
22. \*Цитокиновый ансамбль при острой соматической боли / В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, В.В. Алексеев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 125-127.
23. \*Изменение уровня лизоцима при острой соматической боли у взрослых крыс / В.Г. Овсянников, С.В. Шлык, А.Е. Бойченко [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 3. – С. 66-68.
24. \*С-реактивный белок при острой соматической боли / В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, В.В. Алексеев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 1-2. – С.22-25.

25. Взаимосвязь фагоцитарной активности и содержания лизоцима в периферической крови новорожденных крыс после воздействия острой соматической боли / **В.В. Алексеев**, И.Г. Попков, Н.С. Алексеева [и др.] // Материалы международной конференции «Молодежь в науке». – Минск, 2013. – С. 565-567.

26. Особенности изменений лизоцима и лейкоцитов в периферической крови при острой соматической боли у крыс препубертатного возраста / **В.В. Алексеев**, Е.С. Бондаренко, Н.С. Алексеева [и др.] // Материалы V Международной научной конференции «Science4Health 2013. Клинические и теоретические аспекты современной медицины». – Москва: РУДН, 2013. – С. 70-71.

27. Особенности влияния лизоцима на фагоцитарную активность у новорожденных крыс после острой соматической боли / **В.В. Алексеев**, Н.С. Алексеева, Ю.И. Катышева [и др.] // Фестиваль Недели науки Юга России. Материалы Региональной студенческой конференции. – Ростов-на-Дону, 2013. – С. 36-37.

28. \*Активность лизоцима при острой соматической боли у крыс месячного возраста / В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, **В.В. Алексеев** [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 3. – С. 129-132.

29. \*\*Онтогенетические аспекты изменения активности лизоцима при острой соматической боли / В.Г. Овсянников, **В.В. Алексеев**, А.Е. Бойченко [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2014. – № 11-12. – С. 17-23.

30. \*\*\*Пат. № 2529793 С2 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ оценки острой соматической боли / Бликян М.В., Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В. [и др.]; заявитель и патентообладатель – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2012134766/15; заявл. 14.08.2012 ; опубл. 27.09.2014, Бюл. № 5. – 7 с.

31. \*Активность лизоцима при формировании острой боли у старых крыс / В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, **В.В. Алексеев** [и др.] // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2014. – Т. XX, Вып. 29-30. – С. 29-31.

32. \*С-реактивный белок при острой соматической боли у новорожденных и прозревших крыс / В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, **В.В. Алексеев** [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 24-26.

33. \*Динамика активности лизоцима у приплода до и после рождения от интактных крыс и крыс, подвергнутых болевой стимуляции накануне родов / М.В. Абрамова, В.Г. Овсянников, **В.В. Алексеев** [и др.] // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2015. – № 2. – С. 8-13.

34. Острая боль и факторы врожденного иммунитета. Сообщение I / В.Г. Овсянников, **В.В. Алексеев**, А.Е. Бойченко [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2015. – № 2. – С.9-16.

35. **\*С-реактивный белок крыс и их потомства до и после родов / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, М.В. Абрамова [и др.] // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). – 2015. – № 6; URL: [www.science-education.ru/130-23204](http://www.science-education.ru/130-23204).**

36. Гуморальные и клеточные факторы врожденного иммунитета при раздражениях неантигенной природы. Сообщение II / В.Г. Овсянников, **В.В. Алексеев**, А.Е. Бойченко [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2015. – № 4. – С. 4-13.

37. Взаимосвязь изменения моноаминов и факторов неспецифического иммунитета при острой соматической боли у новорожденных животных / М.В. Абрамова, **В.В. Алексеев**, А.М. Мангасарян [и др.] // В сборнике: Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ. – Волгоград, 2015. – С. 22.

38. Инициальные механизмы формирования боли // В.Г. Овсянников, **В.В. Алексеев**, А.Е. Бойченко [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2015. – № 3. – С. 4-12.

39. **\*Фагоцитарная активность нейтрофилов крови накануне родов и в раннем послеродовом периоде у интактных крыс и крыс, подвергнутых аллогенному воздействию / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, М.В. Абрамова [и др.] // Научно-практический журнал Валеология. – 2016. – № 2. – С. 61-71.**

40. Фагоциты в механизмах адаптации плода и новорожденных / М.В. Абрамова, В.Г. Овсянников, **В.В. Алексеев** [и др.] // Молодой ученый. – 2016. – № 18-1(122). – С. 35-39.

41. **\*Изменение содержания С3 компонента комплемента у крыс и их потомства при нормальном течении родов и предшествующей аллогенной стимуляции / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, М.В. Абрамова [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 38-45.**

42. **\*Алексеев, В.В. Онтогенетические особенности реакции С3 фракции комплемента на острую соматическую боль у крыс / В.В. Алексеев, И.М. Быков // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 223-227.**

43. **\*Алексеев, В.В. Особенности реакции некоторых компонентов врожденного иммунитета у новорожденных и взрослых животных после болевого воздействия / В.В. Алексеев // Российский журнал боли. – 2018. – № 2(56). – С. 5-6.**

44. Болевой синдром как фактор влияния на антимикробную активность нейтрофилов в раннем онтогенезе / **В.В. Алексеев**, Старыгина В.В., Ляпко И.В., [и др.] // Материалы III Российского конгресса с международным участием

«Пролиферативный синдром в биологии и медицине». – Москва, 2018. – С. 34-38.

45. \*Alekseev, V.V. Ontogenetic features of reaction of C3 complement in response to acute somatic pain in rats / V.V. Alekseev, I.M. Bykov, R.I. Sepiashvili // International journal of immunorehabilitation. – 2018. – Т. 20, № 1. – С.30-34.

46. \*Мурамидаза в патогенезе острой соматической боли / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, Н.С. Алексеева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – С. 168. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28775>.

47. \*Особенности реагирования С3 компонента комплемента при острой боли у крыс / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, М.В. Абрамова [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 25-31.

48. \*Алексеев, В.В. Дефензины- $\alpha$  в раннем возрасте у крыс при острой соматической боли / В.В. Алексеев, И.М. Быков // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2019. – Т. 23, № 1. – С. 19-24.

49. \*Антиноцицептивная система. Эндогенные механизмы обезболивания / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, А.Е. Бойченко [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63, № 4. – С. 130-136.

50. \*Алексеев, В.В. Функциональная и корреляционная зависимость между показателями метаболической активности нейтрофилов и  $\alpha$ -дефензинов у животных различных возрастных групп в динамике острой соматической боли / В.В. Алексеев, А.Х. Каде // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 2. – С. 21-29.

51. \*\*Alekseev, V.V. The effect of acute somatic pain on the killing activity of neutrophils in newborn rats / V.V. Alekseev, A.Kh. Kade // Bulletin of RSMU. – 2020. – № 1. – P. 61-66.

52. \*Лизоцим - грани возможного / В.Г. Овсянников, Ю.Е. Торопкина, В.В. Алексеев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2020. – № 3. – С. 147. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29903>.

53. \*\*\*Пат. № 2730944 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ моделирования боли при родах на крысах / Алексеев В.В., Овсянников В.Г., Алексеева Н.С. [и др.]; заявитель и патентообладатель – Алексеев В.В. – № 2019119132; заявл. 19.06.2019 ; опубл. 26.08.2020, Бюл. № 24. – 6 с.

\* – Работа опубликована в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

\*\* – Работа опубликована в издании, входящем в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованном ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

\*\*\* – Патенты.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КМ – коэффициент микробицидности (НСТ<sub>ст</sub>/НСТ<sub>сп</sub>)

СЗ – СЗ компонент комплемента.

СРБ – С-реактивный белок.

нг – нанограмм

мкг – микрограмм

Me – медиана

Q<sub>0.25</sub> – нижняя квантиль

Q<sub>0.75</sub> – верхняя квантиль

Me<sub>СЗ</sub> – медиана содержания СЗ компонента комплемента

Me<sub>лиз</sub> – медиана содержания лизоцима

Me<sub>СРБ</sub> – медиана содержания С-реактивного белка

Me<sub>α-д</sub> – медиана содержания α-дефензина

ИЛ – интерлейкин

НСТ – нитросиний тетразол